

Trabajo Fin de Grado

Síndrome de Williams-Beuren (Williams-Beuren Syndrome)

Autora

Nuria Saura Blasco

Director

Prof. Feliciano Ramos Fuentes

*Unidad de Genética Clínica
Hospital Clínico Universitario
Departamento de Pediatría
Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza
Junio 2017*

INDICE

RESUMEN. PALABRAS CLAVE. ABSTRACT. KEY WORDS .	3
INTRODUCCIÓN	4
GENÉTICA: BASE MOLECULAR	7
Mecanismos mutacionales	7
Genes implicados y su relación con el fenotipo	8
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	10
DIAGNÓSTICO	19
Diagnóstico clínico	19
Diagnóstico citogenético y molecular	20
OTROS SÍNDROMES GENÉTICAMENTE RELACIONADOS	21
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	22
MANEJO Y SEGUIMIENTO PACIENTE: ESQUEMA DE INTERVENCIÓN MÉDICA	23
Periodo de 0 a 1 año	23
Periodo de 1 a 5 años	23
Periodo de 5 a 18 años	24
Periodo a partir de los 18 años	25
CASO CLÍNICO	26
DISCUSIÓN Y COMENTARIOS FINALES	31
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	36

RESUMEN. PALABRAS CLAVE.

El síndrome de Williams-Beuren es un trastorno polimarfomativo de origen genético, producido por una delección submicroscópica en el brazo largo del cromosoma 7 (del.7q11.23), donde se incluye entre otros el gen de la elastina. Su frecuencia ha sido estimada en 1 de cada 7.500 recién nacidos. Las manifestaciones fenotípicas más características son facies peculiar, retraso de crecimiento, arteriopatía (siendo la estenosis supravalvular aórtica la más destacada), alteraciones del tejido conectivo, hipercalcemia transitoria de la infancia, hiperacusia, discapacidad intelectual leve o moderada y asimétrica (déficits en algunas áreas y preservación de otras), personalidad amigable y capacidades musicales.

El objetivo de este trabajo es hacer una revisión bibliográfica del síndrome, recogiendo tanto aspectos históricos y epidemiológicos, como clínicos y diagnósticos; y describir el caso de una niña afectada de 11 años, analizando las manifestaciones fenotípicas presentes y ausentes, ya que el síndrome tiene una expresividad clínica variable.

Palabras clave: Síndrome de Williams. Estenosis supravalvular aórtica. Hipercalcemia. Delección 7q. Elastina.

ABSTRACT. KEY WORDS.

Williams-Beuren syndrome is a polymalformative genetic disorder, caused by a submicroscopic deletion on the long arm of chromosome 7 (del.7q11.23), which includes, among other, the elastin gene. Its frequency has been estimated as 1 in 7,500 newborns. The more common manifestations are a distinctive facies, growth deficiency, arteriopathy (most commonly aortic supravalvular stenosis), connective tissue abnormalities, idiopathic hypercalcemia in infancy, hyperacusia, mild to moderate intellectual disability with a non-uniform cognitive profile (problems in some areas and relative preservation of other), friendly personality and musical capacities.

The aim of this work is to review the syndrome, including both historical and epidemiological data, its clinical and diagnostic aspects and report the case of an 11-year-old affected female, analyzing present and absent phenotypical manifestations, since the syndrome has a variable clinical expressivity.

Keywords: Williams syndrome. Supravalvular aortic stenosis. Hypercalcemia. Deletion 7q. Elastin.

INTRODUCCIÓN

Definición

El síndrome de Williams (SW), también llamado Williams-Beuren, es un síndrome polimarfomático causado por una anomalía cromosómica incluida dentro de los llamados síndromes de genes contiguos. Se debe a una microdelección del brazo largo del cromosoma 7 (7q11.23) que incluye 26-28 genes, entre los que se encuentra el gen de la elastina. Sus hallazgos clínicos más destacados son facies peculiar, alteraciones cardiovasculares (especialmente estenosis supravalvular aórtica o estenosis pulmonar periférica), retraso psicomotor/discapacidad intelectual, déficit cognitivo leve o moderado y asimétrico, perfil conductual y psicológico específico e hipercalcemia transitoria (primeros años de vida).

Aspectos históricos

Los primeros casos con síndrome de Williams fueron descritos en 1952 por el grupo del famoso pediatra suizo *Guido Fanconi*. Publicaron una serie de individuos con hipercalcemia sin causa conocida (idiopática) y estrechamiento de la arteria aorta ascendente (estenosis aórtica supravalvular), junto con rasgos faciales peculiares (epicanto, nariz respingona, boca grande con labios gruesos, estrabismo, mejillas prominentes y retrognatia). ^{[1] [2] [3]}



Figura 1: Fotografía de la niña que publicó Fanconi en 1952. Se describieron las características faciales: boca grande con labios prominentes, nariz respingona y estrabismo. ^[3]

En 1957, tras una epidemia de hipercalcemia infantil en Gran Bretaña que se resolvió con el ajuste de la administración de suplementos de vitamina D en los alimentos, *Stapleton et al.* percibieron que había un grupo de niños con síntomas persistentes entre los que se encontraban retraso en el crecimiento, retraso en el desarrollo y soplos sistólicos, que no respondían al tratamiento. ^[2]

La estenosis supravalvular aórtica (SVAS, del inglés: *Supra-Valvular Aortic Stenosis*) es un tipo de estenosis aórtica muy rara que motivó el estudio de varios investigadores. Aparece en 0,1-0,3 por cada 1.000 recién nacidos y consiste en un estrechamiento de la arteria aorta por encima de la salida de las arterias coronarias. Sin embargo, pocos fueron los que publicaron de forma global el síndrome, junto con el resto de características. ^[3]

Unos años más tarde, en 1961, el cardiólogo neozelandés *John Williams*, junto a los doctores *Barrat-Boyes* y *Lowe*, publicaron una serie de casos con estenosis supravalvular aórtica asociado a déficit mental y facies peculiar. De forma paralela, el pediatra alemán *Alois Beuren* hizo las mismas observaciones añadiendo además el rasgo de personalidad extrovertida y alegre. De esta manera, y gracias a estos dos grupos de investigadores, se describió el síndrome completo. ^[2]

Figura 2: John Williams y Alois Beuren. En el pie de cada imagen aparecen los datos biográficos de cada uno de ellos. ^[2]



Fig. 1 John C.P. Williams, born 1922, death unknown. First author on paper from Green Lane Hospital, New Zealand, to describe supra-valvular aortic stenosis associated with unusual facies and reduced IQ. He did not publish again on this subject. Some biographical details are to be found in the associated paper [25] (Photograph courtesy of the Mayo Historical Unit, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA)



Fig. 2 Alois Beuren 1919–1984. German physician who became interested in cardiac research, which led to his becoming a fellow in Pediatric Cardiology at Johns Hopkins Hospital (Baltimore, MD, USA). On returning to Germany, he developed the Department of Pediatric Cardiology at the University of Göttingen [26]. He also noted the association between supra-valvular aortic stenosis and an unusual facies. In addition, he commented on the behavioral characteristics of the three children he described. “All have the same kind of friendly nature.” A later paper detailed the association of peripheral pulmonary stenoses and typical dental anomalies (reprinted with permission [26])

En 1963, de la mano de *Black* y *Bonham-Carter* en Inglaterra, y también *Hooft*, *Vermanssen* y *Blancquaert* en Bélgica, se confirmó esta asociación de SVAS y déficit mental, y se relacionó con la facies descrita en la forma severa de la hipercalcemia infantil idiopática en 1951 por *Fanconi*, a la que se etiquetó de “cara de duendecillo”.^[2]^[4]

El síndrome fue atribuido a los estudios de *Williams* y *Beuren*, denominándose síndrome de Williams, o síndrome de Williams-Beuren, o también síndrome de la facies “de duende”.^[2]

Más tarde, nuevas publicaciones perfilaron las características fenotípicas del SW. *Jones* y *Smith* en 1975 o *Bennet* et al en 1978, definieron las manifestaciones conductistas del síndrome: gran sociabilidad, espontaneidad, verborrea, ansiedad...

En años posteriores, el número de publicaciones acerca del SW aumentó. También se describen casos que tienen características aisladas, bien sea facies peculiar y normalidad cardíaca, o al revés, aparición de SVAS sin otras características definitorias del síndrome como la discapacidad intelectual o la facies característica.

Fue en la década de los 90 cuando hubo más avances con los estudios genéticos. En 1993, *Ewart et al.* demostraron la hemicigosidad del gen de la elastina. Posteriormente otros trabajos confirmaron los hallazgos y se valoró la afección de los genes vecinos en la delección. Por este motivo, el SW se incluye en el grupo de delección de genes contiguos^[3].

Desde el descubrimiento de la base molecular, los nuevos métodos de diagnóstico genético, como las técnicas FISH (hibridación *in situ*), MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples) o las tecnologías de *microarrays*, han permitido definir mejor la delección, en la que además del gen de la elastina se incluyen otros vecinos en el cromosoma 7q11.23, y se han podido relacionar con las características fenotípicas del síndrome.^[1]

Actualmente, se ha avanzado mucho en el conocimiento de la evolución y complicaciones físicas, así como en el fenotipo neurocognitivo y las vías del sistema nervioso central que se ven afectadas^[5].

Epidemiología

El síndrome de Williams es un trastorno que ocurre en aproximadamente 1 de cada 7.500 recién nacidos^[1]^[5], que se produce principalmente por una mutación esporádica, aunque existen casos de herencia autosómica dominante. Los afectados de SW transmiten la enfermedad al 50% de sus descendientes.

GENÉTICA: BASE MOLECULAR

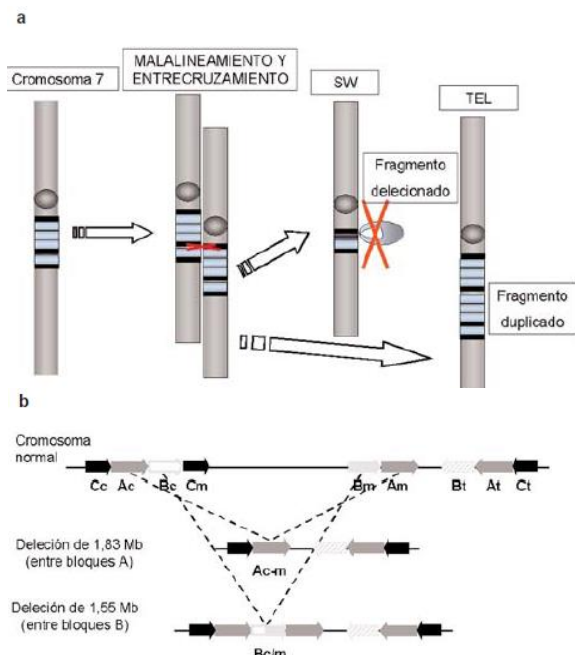
Como se explica anteriormente, el defecto molecular se conoce desde el año 1993, cuando *Ewart et al.* pusieron en marcha el uso de las técnicas de FISH. Se trata de una deleción submicroscópica hemicigota en la banda cromosómica 7q11.23, que incluye el gen de la elastina junto a otros genes contiguos. La gran mayoría de las personas con SW (90%) presentan una deleción de un tamaño similar: 1.55 Mb de secuencia ^[5]. Sin embargo, existe cierta variabilidad dependiente del punto donde se produce la rotura de la región, lo que hace que el número de genes afectados no sea siempre el mismo, variando entre 26, 27 ó 28. En el anexo 1, se muestra una tabla que recoge los genes delecionados en el SW.

Mecanismos mutacionales

En la mayoría de las ocasiones, se produce una mutación *de novo*, es decir, son casos esporádicos no heredados, siendo la tasa aproximada de $0,5-1,33 \times 10^{-14}$ por gameto y generación, no existiendo diferencias entre la frecuencia en que aparece en el cromosoma paterno y el materno. Sin embargo, existe la posibilidad de una herencia autosómica dominante, siendo el riesgo de transmisión a sus descendientes del 50%. ^[5]

Cabe esperar que exista un mecanismo común que explique el mismo tipo de deleción y puntos de rotura cromosómica en sujetos diferentes. La región crítica en 7q11.23 se encuentra flanqueada por secuencias repetidas. La naturaleza repetitiva de esas secuencias y su agrupamiento en un intervalo tan pequeño proporciona un mecanismo que predispone a una recombinación aberrante entre las cromatidas hermanas en la meiosis, produciendo así una elevada frecuencia de deleciones en esa región. ^[6]

Figura 3: **a)** Representación del mecanismo que conduce a la deleción causante del SW y la duplicación recíproca que causa el síndrome de duplicación 7q11.23 (TEL). Los rectángulos negros representan secuencias repetidas idénticas que flanquean la región crítica del SW. Los rectángulos claros serían genes que se delecionan en el SW o se duplican en el TEL. Primero ocurre un mal alineamiento entre dos duplicaciones segmentarias homólogas, pero no alélicas. Posteriormente se da un entrecruzamiento entre ellas y se produce la pérdida o ganancia de material genético; **b)** Esquema más detallado de las duplicaciones segmentarias de la región, donde se pueden ver los bloques A, B y C de cada una, denominados con los subíndices c (centromérico), m (medio) o t (telomérico) según su localización respecto al centrómero. El mal alineamiento y entrecruzamiento entre bloques B en tándem da lugar a la deleción de 1,55 Mb (90% de casos), mientras que entre bloques A en tándem da lugar a la deleción de 1,83 Mb (8% de casos). ^[5]



La más destacada y discutida es la inversión del intervalo entre las duplicaciones segmentarias externas. Esta mutación se encuentra en el 5% de la población y en una tercera parte de los padres que transmiten el cromosoma que se reordena y produce el SW en el descendiente. Otras variantes que aparecen con menos frecuencia son el polimorfismo de número de copias por delección o la duplicación de las duplicaciones segmentarias. Ninguna de estas tres variantes genómicas se asocia a un fenotipo ni afectan aparentemente a genes. Sin embargo, la heterocigosidad para éstas predispone a un apareamiento anormal de la región en la meiosis. Los portadores de estas variantes tienen un riesgo de recurrencia de 1/1.000.^[5]

Genes implicados y su relación con el fenotipo

En el 95% de los individuos con SW la delección comprende 1,55 Mb; y en el 5% comprende 1,84 Mb^[7], sin que ello afecte a más genes funcionales. Sólo un pequeño porcentaje presenta delecciones mayores o menores, produciendo casos más graves o leves respectivamente. El tamaño de la delección refleja los bloques de repeticiones de copia baja que están implicados.

Actualmente, se dispone de la secuencia de todo el intervalo delecionado y los genes que se incluyen. Gracias a métodos informáticos se ha podido predecir la función de muchos de ellos. De entre los genes delecionados, sólo unos pocos parecen contribuir al fenotipo del SW; sólo aquellos genes sensibles a dosis que presenten haploinsuficiencia, es decir, aquellos genes que con una sola copia normal no garantizan una función normal. A continuación se explican algunos de los genes delecionados conocidos que se relacionan con la patología del síndrome.

ELN: codifica para la proteína elastina, el componente principal de las fibras elásticas. Su déficit es el responsable de los problemas cardiovasculares en el SW. Produce estrechamientos arteriales moderados debidos a un aumento del musculo liso y de las lamelas de elastina de forma compensatoria. Se cree que está también relacionado con otras características, como el envejecimiento de la piel y el pelo y la hiperlaxitud de las articulaciones.

LIMK1: aunque todavía sin confirmar, podría ser un factor que contribuyese de forma parcial al déficit cognitivo y a los problemas de construcción visuo-espacial.

CYLN2: codifica una proteína implicada en el citoesqueleto neuronal, por lo que posiblemente esté relacionado con el fenotipo neurocognitivo.

Los siguientes tres genes, **GTF2I**, **GTF2IRD1**, y **GTF2IRD2**, codifican factores reguladores de la transcripción. Posiblemente se relacionen con el fenotipo neurocognitivo, y en el caso de duplicación, con el trastorno del lenguaje. **GTF2I** puede estar implicado en

rasgos craneofaciales, déficit cognitivo y problemática en la construcción visuo-espacial.

BAZ1: codifica una proteína de remodelación de la cromatina, que es necesaria para la activación del promotor del receptor de la vitamina D. De esta manera, se puede pensar que participe en la regulación del metabolismo cálcico, y se relacione con la hipercalcemia transitoria del SW.

La pérdida de una copia funcional del gen **NCF1** protege del riesgo de hipertensión arterial. Este gen es un activador del estrés oxidativo mediado por la angiotensina II. Este hallazgo sugiere que medicaciones antioxidantes o antagonistas del mediador o su receptor podrían utilizarse como tratamiento de la hipertensión en el SW. ^[5]

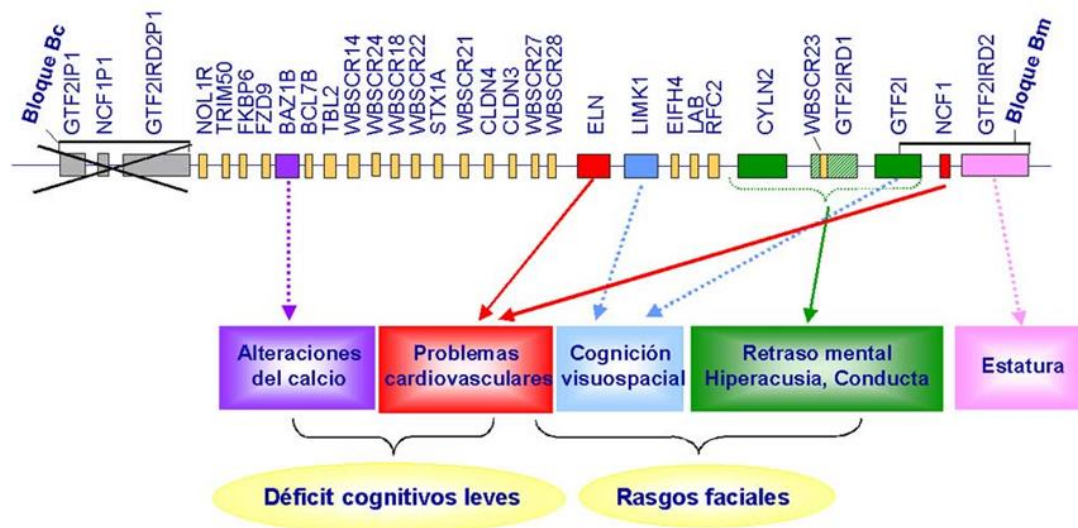


Figura 4: Mapa con los genes de la región 7q11.23 que se pierden en la delección causante del SW y relación de los más relevantes con los rasgos del fenotipo en los que potencialmente participan. Las flechas continuas implican efectos claramente confirmados, mientras que las flechas discontinuas implican efectos probables. ^[5]

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Infancia: generalidades, crecimiento y desarrollo psicomotor

El individuo afecto de SW suele ser postérmino y tener un crecimiento intrauterino retardado. Son comunes el retraso en el desarrollo posnatal y los problemas de alimentación, que se asocian a reflujo gastroesofágico, alteraciones en la succión, disfagia, aversión por determinados alimentos por su textura y vómitos. Pueden presentar cólicos prolongados e irritabilidad (con una duración mayor de cuatro meses), estreñimiento crónico e hipercalcemia idiopática. Otros problemas que ocurren con frecuencia durante el primer año de vida son estrabismo, otitis media crónica, prolapso rectal, hernias umbilical e inguinal, y más importantes por su gravedad, malformaciones cardiovasculares. ^{[8] [9]}

El crecimiento de estos niños tiene un patrón característico. El origen del retraso es prenatal puesto que el peso y la talla al nacimiento son habitualmente bajos. El crecimiento posnatal es lento, especialmente durante la primera infancia, viéndose afectadas tanto la ganancia ponderal como la estatura. Sin embargo, posteriormente en la adolescencia, la ganancia ponderal mejora y la curva de crecimiento suele ir paralela a los percentiles inferiores. La talla final suele ser 10 cm por debajo de la talla diana en la mayoría de los casos. El patrón de crecimiento craneal puede ser distinto al observado en la población general. Existen curvas de crecimiento específicas para el SW, de tal manera que permiten hacer un seguimiento más estrecho de la antropometría del niño. ^{[8] [5]} En el Anexo 2 se adjuntan las curvas de referencia de las evaluaciones de la Asociación Americana de Pediatría.

A su vez, el desarrollo psicomotor se encuentra retrasado en la infancia, afectándose las habilidades motoras (equilibrio, fuerza y coordinación), el desarrollo del habla y la continencia. Por ejemplo, la deambulación la establecen a los 21 meses aproximadamente, comienzan a hablar a los 21,6 meses y adquieren autonomía para ir al baño a los 39 meses ^[8].

DESARROLLO PSICOMOTOR	POBLACIÓN GENERAL		SÍNDROME DE WILLIAMS
	DEAMBULACIÓN	12 meses	21 meses
	HABLA	12-15 meses	21,6 meses
	AUTONOMÍA PARA IR AL BAÑO	30 meses	39 meses

Figura 5: Tabla que refleja el retraso psicomotor en el SW, en comparación con la población general.

Una característica que destaca en los niños con SW es que a pesar de su inicio tardío del habla, cuando aprenden a hacerlo, tienen una gran fluidez y riqueza lingüística. Las alteraciones del aparato musculoesquelético como la hipotonía e hiperlaxitud que presentan en la infancia contribuyen también a este retraso del desarrollo manipulativo y psicomotor.

Facies característica

Ha sido un dato muy importante desde que comenzaron las primeras descripciones del SW. El término de cara de “duendecillo” o “facies élfica”, utilizado en la literatura en el pasado, denota la semejanza a las criaturas mitológicas. Sin embargo, se ha preferido no utilizar este término en la actualidad por considerarlo peyorativo.^[10] Las características de la facies pueden no ser evidentes hasta los dos o tres primeros años de vida, debido a que los rasgos se encuentran muy poco definidos en el momento del nacimiento.

Los rasgos faciales más característicos son: frente estrecha, aumento del tejido periorbitario, epicanto, nariz corta y antevertida, puente nasal deprimido, filtro largo, mejillas prominentes con la región malar poco desarrollada, micrognatia, labios gruesos, maloclusión y mal alineamiento dental. La microdontia, hipoplasia del esmalte e hipodoncia se encontró en el 64%, 24% y 22% respectivamente.^{[3] [4]}

El aspecto de la facies varía con la edad; en la infancia es más redondeada, con engrosamiento periorbitario, ojos achinados, iris estrellado, aplanamiento del puente nasal, surco subnasal alargado y boca ancha. A medida que el niño va creciendo, los labios se engruesan y la cara se vuelve alargada. En la adolescencia y edad adulta la cara presenta un aspecto bastante demacrado, debido a la supuesta falta de tejido adiposo subcutáneo y a la mayor elasticidad de la piel.



Figura 6: Características faciales en sujetos de distintas edades. De izquierda a derecha: niño en edad preescolar, niño en edad escolar, mujer de 12 años, mujer de 83 años.^[11]

Sistema cardiovascular

El 75% de los individuos con SW presentan alguna anomalía cardíaca. Se trata de una arteriopatía progresiva producida por la alteración del gen de la elastina que tiene como consecuencia una deficiencia o deposición anormal de elastina en las paredes arteriales, una proliferación de células de músculo liso arterial, y una posterior hiperplasia de la íntima del vaso. ^[12]

Este problema puede afectar a cualquier arteria, aunque la afección más común es la estenosis supravalvular aórtica apareciendo en un 65% de los afectados con SW. Ésta puede ser progresiva y empeorar especialmente en los primeros cinco años de vida ^[13]. La gran morbilidad en el SW viene de la mano de esta estenosis aórtica, que puede variar desde una discreta estenosis a una hipoplasia difusa de la aorta. Si no se trata de forma quirúrgica conduce a un aumento de la presión cardíaca izquierda, hipertrofia ventricular y fallo cardíaco.

Otra de las afecciones más típicas en el SW es la estenosis pulmonar periférica (*PPS*, del inglés: *Peripheral Pulmonary Stenosis*) con una frecuencia del 45% ^[12]. Suele tener un mejor pronóstico que la *SVAS*. Aparece con frecuencia en la infancia, sin embargo mejora a lo largo de los años.

Los individuos con *SVAS* asociado a *PPS* pueden desarrollar hipertrofia de ambos ventrículos e hipertensión, aumentando así el riesgo de isquemia miocárdica, arritmias y muerte súbita ^[14].

Otras afecciones que aparecen con menor frecuencia son el prolapso de válvula mitral, la insuficiencia valvular aórtica, la estenosis de arterias mesentéricas, y raramente, malformaciones neuro-vasculares ^[9].

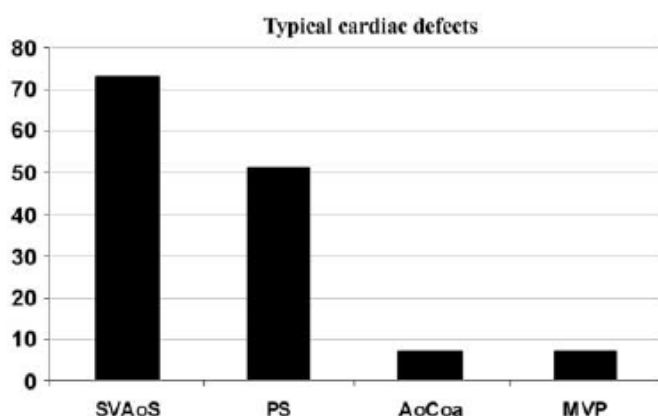


Figure 1.

The graph shows the number of patients with Williams-Beuren syndrome affected by each typical cardiac defect. SVAoS = supra-valvular aortic stenosis; PS = pulmonary stenosis; AoCoa = aortic coarctation; MVP = mitral valve prolapse.

Figura 7: Frecuencia de aparición de las malformaciones cardíacas más típicas en el Síndrome Williams.

SVAoS: Estenosis supravalvular.
PS: Estenosis pulmonar.
AoCoa: Coartación de la aorta.
MVP: Prolapso de la válvula mitral. ^[12]

La prevalencia de hipertensión en SW es de 40-50%, pudiendo presentarse a cualquier edad y siendo o no secundaria a una estenosis de la arteria renal ^[15] o una coartación de la aorta ^[12]. Es bastante probable que tenga una etiología mixta, por vasculopatía generalizada o focal y, en algunos casos, por obesidad. No suele responder a terapia antihipertensiva. ^[9]

Sistema musculoesquelético

La hipotonía y la hiperlaxitud de las articulaciones durante la infancia llevan a la adopción de posturas compensatorias para conseguir la estabilidad. Sin embargo, los adultos con SW presentan de forma característica hiperreflexia e hipertonía. Otro hallazgo es la limitación del movimiento articular en el SW. Muy pocas veces se ha mencionado que las contracturas articulares formen parte de SW, aunque aparecen en muchos de los individuos. Afectan tanto a grandes como a pequeñas articulaciones de forma bastante simétrica, pudiendo dificultar la actividad física y su propia integración social. Se produce un progresivo endurecimiento de los tendones y de los músculos isquiotibiales, lo que conduce a la adopción de una marcha torpe y rígida, cifosis y lordosis en la adolescencia ^[8] ^[16]. La motricidad fina se encuentra dañada, causando dificultad en la escritura y en el manejo de otros instrumentos.

Otras alteraciones esqueléticas que se han observado en SW con mayor frecuencia que en el resto de la población son la sinostosis radio-ulnar (que limita la supinación), *hallux valgus* y clinodactilia del 5º dedo. ^[10]

En adultos, también se han observado signos cerebelosos entre los que se encuentran ataxia, dismetría y temblor ^[17].

Sistema genitourinario

La incidencia de anomalías renales en el síndrome de Williams es moderadamente más significativa que en la población general normal, alcanzando cifras de hasta 18% de afectados en individuos con el SW, frente a un 1,5% en la población normal ^[18]. Encontramos duplicación renal, agenesia o hipoplasia y estenosis de arteria renal ^[19] ^[20]. Una complicación secundaria de la estenosis de la arteria renal es la hipertensión arterial, no siendo un dato constante. A estas anomalías se puede añadir la nefrocalcinosis, como complicación de los altos niveles de calcio en el plasma.

Los síntomas urinarios más frecuentes son el aumento de la frecuencia y la enuresis (50%). Parecen relacionados con alteraciones a nivel vesical, como el aumento de la contractilidad del músculo detrusor (60%) ^[21], capacidad reducida y divertículos vesicales (40%) ^[22]. La media de edad a la que se consigue la continencia urinaria

diurna es cuatro años, mientras que la continencia nocturna ocurre aproximadamente a los diez años. También son comunes las infecciones urinarias crónicas (30% de adultos con SW) [23].

VOIDING DYSFUNCTION AND WILLIAMS-BEUREN SYNDROME

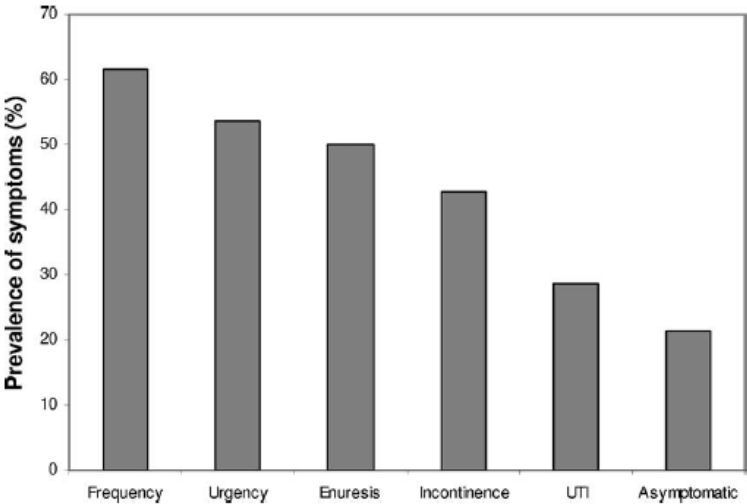


FIG. 1. Voiding symptoms in children with WBS. UTI, urinary tract infection

Figura 8: Síntomas urinarios más frecuentes en SW. [21]

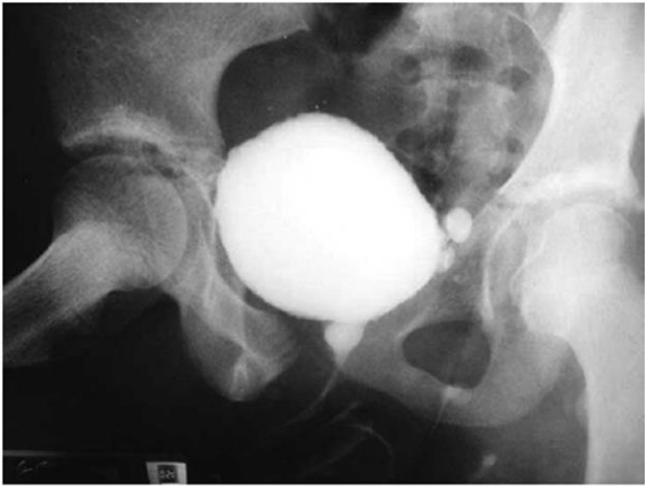


FIG. 2. VCUG in 7-year-old boy shows bladder diverticula, bladder wall trabeculation and uncoordinated voiding.

Figura 9: Urografía con contraste: divertículos vesicales en niño con SW. [21]

La detección precoz de disfunciones urinarias, gracias a la clínica y al estudio dinámico, junto con la formalización de un entrenamiento específico de la vejiga y con un tratamiento farmacológico, pueden mejorar el estado del paciente de forma notable [24].

Sistema gastrointestinal

En el periodo neonatal es habitual la aparición de alteraciones digestivas como son los vómitos o el estreñimiento (que suele ir alternando con diarrea). Es necesario valorar el diagnóstico de reflujo gastroesofágico o estenosis hipertrófica de píloro dada su mayor frecuencia en los individuos con SW y su contribución al retraso del crecimiento.^[25]

Un motivo de consulta habitual es el dolor abdominal crónico. La presencia de éste obliga a realizar un estudio detallado de las posibles causas. En la infancia son habituales las hernias inguinales o umbilicales hasta en un 50% de los casos^[26]. En la adolescencia y edades más adultas, el estreñimiento crónico puede ser la causa de diverticulosis, diverticulitis, hemorroides, e incluso prolapso rectal^[27]. Como consecuencia es necesario un manejo agresivo, evitando así estas complicaciones. Otras entidades que se observan habitualmente son colelitiasis, úlcera péptica e isquemia mesentérica. La somatización de la ansiedad podría ser una de las causas del dolor abdominal, aunque sería un diagnóstico de exclusión^[9].

La enfermedad celiaca es otro de los problemas que tiene una mayor prevalencia en el SW (10%) que en la población general (0,5%)^[28]. Provoca malabsorción y diarrea, y por ello contribuye a una inadecuada ganancia de peso y estatura. También puede producir un descenso de los niveles de vitamina D por la afectación de su absorción a nivel intestinal. No hay muchos casos de SW descritos en la literatura que hayan sido diagnosticados de celiaquía, pero no por ello deja de ser importante. Así pues, está justificado investigar los anticuerpos para celiaquía en los individuos con SW.^[9]

Sistema ocular

Numerosos autores han detallado las características oculares en el SW, siendo las más habituales el patrón “estrellado” del iris, el estrabismo y los vasos tortuosos en la retina.

El estrabismo alcanza una frecuencia del 54% de los afectados^[29], lo que contrasta con el 5-7% de estrabismo que encontramos en la población general. La corrección quirúrgica del estrabismo, al igual que la que se realiza en la población general, tiene una gran importancia, ya que previene de una posible ambliopía posterior.

El patrón del iris estrellado se describe hasta en un 74%^[30]. El origen embriológico y el significado de la frecuencia de esta característica en el SW son desconocidos, sin embargo, es muy útil para el diagnóstico.^[10]



Figura 10: fotografía del patrón estrellado del iris ^[3]. Esta característica es más patente en ojos azules o verdes. A veces, en los ojos oscuros, es necesario el uso de la lámpara de hendidura para visualizarlo ^[10].

Son también frecuentes los defectos de refracción, tanto la hipermetropía como la miopía; así como el epicanto y pseudohipertelorismo, como rasgos faciales característicos. En los adultos con SW es frecuente la aparición de cataratas ^[9].

Sistema auditivo y fonológico

Las dos características más destacadas en relación con la audición son la hiperacusia y la hipersensibilidad más o menos dolorosa a sonidos particularmente agudos y altos. No son fenómenos que se asocien a ningún daño específico del oído interno. Es un fenómeno que puede aparecer en la población general, pero que destaca por ser una de las principales características en el SW. Se encontraron altos niveles de audición (95%) y una mayor sensibilidad a los sonidos en individuos con SW ^[31]. Se aconseja acondicionar el hogar para evitar las molestias que produzcan ciertos sonidos, así como usar orejeras cuando se salga al exterior, de esta manera se conseguirá amortiguar los sonidos.

Por otro lado, se ha demostrado, que la habitual hipoacusia neurosensorial que aparece en los adultos de edad avanzada en la población general, también llamada presbiacusia, aparecía también en los adultos con SW pero a una edad más temprana.

También se ha observado que el 61% de los pacientes con SW habían padecido frecuentes episodios de otitis media con o sin obstrucción de trompas y que los varones tenían una tendencia mayor a padecerla que las mujeres. ^[31]

Se han descrito otros tipos de afecciones en los SW como la aparición de voz ronca (78%) ^[3], que puede llegar a manifestarse desde el llanto perinatal y desarrollarse a lo largo de los años. Se desconoce la causa, aunque podría relacionarse con la alteración del tejido conectivo por la afectación de la elastina.

Piel y faneras

Se caracterizan por una piel fina y un envejecimiento prematuro tanto de la piel como del cabello, con la aparición temprana de canas. Se ha demostrado una disminución del volumen y diámetro de las fibras elásticas en análisis de la piel ^[9]. Es frecuente que presenten hipoplasia ungueal. Todas estas características se podrían asociar a la haploinsuficiencia del gen de la elastina.

Metabolismo y sistema endocrino

Además del retraso del crecimiento del que ya se ha hablado anteriormente, existen otras alteraciones endocrinológicas que cabe destacar.

La alteración más comúnmente discutida es la hipercalcemia, ya estudiada antes de la definición del síndrome como hipercalcemia infantil idiopática (*Fanconi* 1952). A pesar de la atención prestada a esta entidad, su incidencia no es muy alta (aproximadamente un 15%) y su etiología se considera todavía desconocida ^[9]. La aparición de esta hipercalcemia ocurre de manera transitoria durante la infancia. En muchos casos no se detecta analíticamente ni clínicamente a no ser que se realicen las determinaciones oportunas en el momento adecuado. En casi todos los casos de SW existe una anomalía metabólica que consiste en una disminución en el aclaramiento de calcio tras una sobrecarga de calcio exógeno ^[32].

Otras alteraciones endocrinológicas son hipotiroidismo (10%) y pubertad adelantada (en pocas ocasiones se trata de pubertad precoz verdadera) (50%). En la edad adulta se observa un aumento de la frecuencia de hipotiroidismo subclínico, alteraciones en la prueba de tolerancia oral a la glucosa y diabetes mellitus. ^[22] El mecanismo productor de esta disregulación se considera desconocido, sin embargo, podría estar relacionado, además de por el factor genético, con la obesidad y la deficiente actividad física que comúnmente presentan los adultos con SW ^[9].

Desarrollo neurocognitivo y psicológico

El SW se caracteriza por una asimetría cognitiva; presentan deficiencias en algunas áreas de conocimiento específicas, mientras que otras facetas están preservadas o incluso más desarrolladas. Este hecho ha llevado a la realización de estudios estructurales del cerebro en los afectados, observándose cambios como hipoplasia cerebral general con reducción de la sustancia gris en el lóbulo parietal y lóbulo occipital, y una conservación de las estructuras cerebelares y frontales. Otros estudios han demostrado una pérdida del volumen de sustancia blanca en el cuerpo calloso. ^[33].

Varias publicaciones han descrito una gran variabilidad de la capacidad mental global, con déficit intelectual que puede ser medio o moderado en el 75% de los casos ^[22], situándose el coeficiente medio alrededor de 60 ^[5]. Existe una asimetría que se ve reflejada en el contraste entre los déficits de cognición visuo-espacial y el lenguaje relativamente preservado, buen reconocimiento de las caras y buenas habilidades auditivas de memoria a corto plazo.

En el niño con SW se observa una gran problemática para interpretar y reproducir el entorno visuo-espacial, puesto que no es capaz de integrar espacialmente los componentes de una imagen. Sin embargo, destacan por su buena expresión verbal desenvolviéndose con soltura en el manejo de la gramática. Además poseen un lenguaje rico y suelen ser más expresivos que el resto de niños de su edad pues alteran el tono, volumen y ritmo para dar mayor fuerza emocional a las conversaciones. ^[3] Por otro lado, su dificultad para entender y resolver conceptos y problemas de cierta complejidad contrasta con su buena capacidad para comunicar y percibir los sentimientos de las personas que les rodean. ^[5] Académicamente, tienen dificultades en la escritura, dibujo y matemáticas, sin embargo, adquieren buenas habilidades en la lectura ^[22]. Normalmente, precisan adaptaciones curriculares y apoyos en la escolarización.

Un rasgo característico del SW es su inusual habilidad musical que les hace tener gran capacidad para aprender y retener música. Se han realizado múltiples estudios que demuestran la posibilidad de que exista una base biológica que explique este talento. La mayor parte de los afectados de SW tienen un aumento del plano temporal izquierdo (corteza auditiva primaria) y de la región auditiva adyacente (importante para el lenguaje y sentido musical) en los estudios con resonancia nuclear magnética ^[3].

Respecto a su perfil psicológico, cabe destacar su característica personalidad que incluye extroversión, desinhibición social, gran empatía, déficit de atención y ansiedad. Aunque tengan gran facilidad para la relación con los adultos por su personalidad extrovertida y alegre, muchos de ellos encuentran dificultades de adaptación con los niños de su edad, produciendo un aislamiento en su entorno. Durante la infancia y adolescencia es importante valorar el posible déficit de atención, ya que es susceptible de tratamiento que ayude en el aprendizaje. La ansiedad debe estudiarse a lo largo de su vida, puesto que puede aparecer a cualquier edad, teniendo una gran prevalencia en el SW (80%). Otros problemas menos comunes son disminución de los intereses, insomnio y fobias específicas (80%). ^{[5] [22]}

En el *anexo 3* se recogen los problemas médicos más prevalentes en el SW junto con su incidencia y edad de aparición según la Academia Americana de Pediatría.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de Williams-Beuren se hace comúnmente con criterios clínicos, sin embargo, es necesario realizar un diagnóstico genético. Más del 99% de los individuos con el diagnóstico clínico de SW presenta una delección de genes contiguos en la región crítica WBSCR en la que se localiza el gen de la elastina. Por ello, se ha aceptado que la confirmación diagnóstica se realiza con la técnica de FISH (hibridación *in situ* fluorescente) junto con las características físicas.

Diagnóstico clínico

El fenotipo del SW es variable, no se requiere ninguna de las características a continuación descritas para establecer el diagnóstico. Sin embargo, la aparición de varios de los siguientes hallazgos es sugestiva del síndrome.^[22]

- **Enfermedad cardiovascular** (arteriopatía por alteración de elastina). Cualquier arteria puede presentar cierto grado de estenosis. Los hallazgos más comunes son la estenosis supravalvular aórtica y la estenosis pulmonar periférica.
- **Facies peculiar:** frente ancha, estrechamiento bitemporal, tejido periorbital aumentado, iris con patrón estrellado, estrabismo, nariz corta, raíz nasal ancha, aplanamiento malar, surco nasolabial largo, labios engrosados, boca ancha, maloclusión dentaria, micrognatia, y lóbulos auriculares grandes. En edad infantil son frecuentes también epicanto, mejillas prominentes, y dientes pequeños y ampliamente espaciados; mientras que los adultos tienen típicamente cuello y cara alargados y hombros caídos.
- **Anomalías del tejido conectivo:** voz ronca, hernia inguinal y umbilical, divertículos en intestino y vejiga, prolapso rectal, limitación o laxitud de articulaciones y piel laxa.
- **Discapacidad intelectual:** puede variar de grado leve a grave.
- **Perfil cognitivo específico:** destaca el mayor desarrollo de la memoria verbal a corto plazo y del lenguaje, haciendo que su capacidad de expresión verbal supere a la visuo-espacial, para la que tienen grandes dificultades. El perfil cognitivo es independiente del coeficiente intelectual.

- **Personalidad característica:** muy extrovertida y sociable. Tienen mucha empatía y con frecuencia aparecen ansiedad, fobias específicas y trastorno por déficit de atención. Muchos tienen cualidades para la música.
- **Alteración del crecimiento:** retraso en el crecimiento de origen prenatal y que continua en la infancia, con una pobre ganancia ponderal y una talla baja respecto a la esperada para la estatura de los padres (talla final $p < 3$).
- **Manifestaciones endocrinas:** hipercalcemia idiopática, hipercalciuria, hipotiroidismo y pubertad adelantada. En los adultos existe con mayor frecuencia hipotiroidismo subclínico, test de tolerancia oral a la glucosa alterado, obesidad y diabetes mellitus. ^[22]

Diagnóstico citogenético y molecular

El diagnóstico de SW se confirma con la detección de una microdelección heterocigota de 1,5 a 1,8 Mb en el cromosoma 7q11.23. SW se define por presencia de esta delección en la posición aproximada del cromosoma 7: 72,744,454-74,142,513 en el genoma de referencia (NCBI Build GRCh37 / hg19). ^[22]

El fenotipo de delecciones significativamente mayores o menores dentro de esta región puede ser clínicamente distinto de SW, correspondiendo a otros trastornos relacionados genéticamente.

Los métodos de diagnóstico genético utilizados son FISH (hibridación *in situ* fluorescente) (citogenética molecular) y el análisis de *microarrays* (micromatrices cromosómicas). Otras técnicas más convencionales como el cariotipo estándar no son de utilidad, ya que no detectan delecciones submicroscópicas.

Deletion ¹	ISCA ID ²	Region Location ^{3, 4}	Test Method	Test Sensitivity	
				Proband	At-risk family members
1.5-1.8-Mb heterozygous deletion at 7q11.23	ISCA-37392	GRCh37/hg19 chr7: 72,744,454-74,142,513	CMA ⁵	100%	100%
			FISH	100%	100% ⁶

Figura 11: Sensibilidad de los métodos de diagnóstico genético en el SW. ^[22]

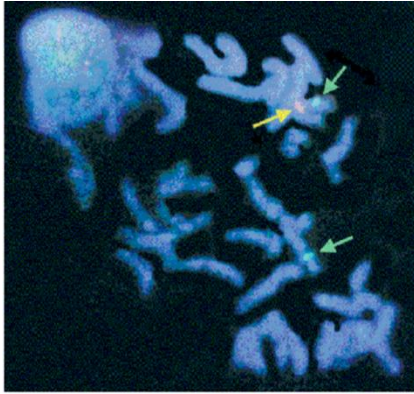


Figura 12: Técnica FISH en cromosomas en metafase de un paciente con síndrome de Williams. Se observan las señales de referencia (flechas verdes) en ambos cromosomas 7 y la señal crítica en 7q11.23 (flecha amarilla) en sólo uno de los cromosomas 7, es decir, existe delección. ^[34]

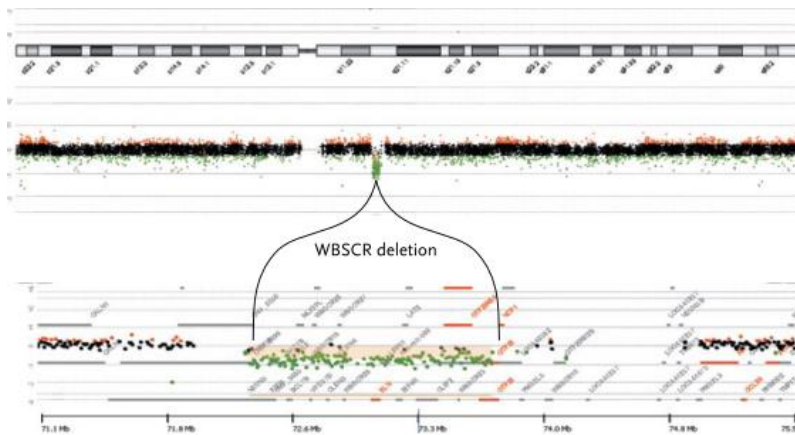


Figura 13: Análisis de Array-CGH (Array Comparative Genomic Hybridization). Ofrece ventaja frente a FISH si la impresión clínica no es clara o si el paciente tiene una delección atípica. ^[11]

OTROS SÍNDROMES GENÉTICAMENTE RELACIONADOS

Cutis laxa autosómica dominante y autosómica recesiva: causadas por alteraciones a nivel de *ELN*, se heredan de forma dominante o recesiva respectivamente. ^[35]

Estenosis supravalvular aórtica (SVAS) autosómica dominante: causada por una mutación o delección intragénica de *ELN*. Presentan alteraciones del tejido conectivo, sin embargo no tienen síndrome de Williams.

“SVAS plus” autosómico dominante: causada por una delección en WBSR en la que se incluye además de *ELN* otros genes contiguos. Estos individuos, además de las alteraciones cardiovasculares, tienen algunas de las características fenotípicas del SW, como por ejemplo la dificultad en el área visuo-espacial. ^[36] Sin embargo, no se consideran SW clásico.

Síndrome de duplicación 7q11.23: es una patología causada por la duplicación de una región del cromosoma 7, la misma que se deleta en el SW. Los individuos con este síndrome presentan varias de las siguientes características: macrocefalia, frente alta y estrecha, asimetría facial, pestañas largas, nariz alta y ancha, filtro corto, labio superior delgado, paladar ojival, maloclusión dental, retrognatia, hipotonía, retardo en el desarrollo psicomotor, grave compromiso del lenguaje, coeficiente intelectual promedio o déficit moderado.^[37] Se encontró dilatación aórtica en el 46% de los afectados.^[38] La prevalencia de esta patología es desconocida y la mayoría de los casos descritos se deben a mutaciones *de novo*, al igual que lo hace el SW.



Figura 14: Características faciales del Síndrome de duplicación 7q11.23. En la parte superior los individuos tienen edades que comprenden entre los 5 y 7 años, y en la parte inferior de 8 a 10 años.^[38]

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debemos descartar otros síndromes que se asocian a retraso en el desarrollo, trastorno por déficit de atención, talla baja, facies peculiar o malformaciones congénitas. Algunos de ellos son el síndrome de Noonan, el síndrome DiGeorge, el síndrome de Smith-Magenis, el síndrome de Kabuki y el síndrome alcohol fetal.

Por otro lado, ante un individuo con estenosis supravalvular aórtica es preciso determinar si se trata de un SW clásico, o de un trastorno genético relacionado como el SVAS autosómico dominante.^[22]

MANEJO Y SEGUIMIENTO PACIENTE: ESQUEMA DE INTERVENCIÓN MÉDICA ^{[39] [40]}

Periodo de 0 a 1 años

1. Examen clínico completo
2. Valoración del crecimiento y estado nutricional en relación a las tablas de referencia para el síndrome de Williams (ver Anexo 2).
3. Exclusión de problemas gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, malabsorción, rechazo de la comida, alteración de la succión, disfagia, vómitos u otros síntomas de cólicos e irritabilidad).
4. Exclusión de hernias inguinales.
5. Valoración del desarrollo psicomotor.
6. Visitas cardiológicas con toma de pulsos y tensión arterial en extremidades.
7. Examen oftalmológico (estrabismo, ambliopía y alteraciones de la refracción) y auditivo.
8. Exploraciones analíticas que no se hayan realizado al diagnóstico o den resultados alterados.
 - a. FISH para confirmación del diagnóstico
 - b. Niveles de Creatinina plasmáticos
 - c. Analítica urinaria
 - d. Niveles de Calcio en plasma y orina
 - e. Cribado de hipotiroidismo
 - f. Ecografía de riñones y vejiga
9. Puede precisarse un estudio analítico para descartar enfermedad celiaca.
10. Tratar o prevenir el estreñimiento con dieta rica en fibra.
11. Recomendar la no utilización de suplementos que contengan vitamina D.
12. Iniciar un programa de estimulación y seguimiento.
13. Otras intervenciones: apoyo psicológico a la familia.

Periodo de 1 a 5 años

1. Examen clínico anual (incluyendo rigurosa auscultación cardiopulmonar y abdominal en busca de nuevos hallazgos)
2. Valoración del crecimiento y estado nutricional en relación a las tablas de referencia para el SW.
3. Exclusión de la presencia de prolapso rectal.
4. Visita cardiológica y medición de tensión arterial y pulsos femorales anualmente.

5. Examen oftalmológico y auditivo anual (antes de los 3 años).
6. Valoración de posibles contracturas articulares que precisen fisioterapia. Evaluación de articulaciones, tono muscular, espasticidad, hiperreflexia... Visita ortopédica si hay alteraciones articulares.
7. Realización de algún análisis de control si se precisa debido a los resultados previos. Se puede repetir el estudio de la función renal y del metabolismo del calcio anualmente. Determinación del cociente Ca/Cr en orina cada dos años.
8. Puede precisarse un estudio analítico para descartar enfermedad celiaca y puede valorarse un nuevo estudio de la función tiroidea (cada 4 años).
9. Tratar o prevenir el estreñimiento con dieta rica en fibra u otras herramientas farmacológicas si fuese necesario.
10. Consulta con anestesia pediátrica si se requiere cirugía (se han publicado varios casos de muerte inesperada con la administración de anestesia).
11. Valoración del desarrollo psicomotor y continuar un programa de tratamiento multidisciplinar de estimulación hasta los 3 años y un programa escolar a partir de los 3 años. Intervenir sobre las habilidades lingüísticas y visuo-espaciales.
12. Otras intervenciones: apoyo psicológico a la familia, grupos de ayuda, programas de intervención precoz...

Periodo de 5 a 18 años

1. Examen clínico anual completo con toma de pulsos y tensión arterial en extremidades.
2. Valoración del crecimiento (tablas específicas) y desarrollo psicomotor.
3. Visita odonto-estomatológica a los 8 años y luego seguimiento según requiera.
4. Visita cardiológica de revisión (periodicidad dependiendo de la lesión, cada año o cada dos años). Si la evaluación previa es normal, la siguiente revisión debería realizarse en la pubertad. Control tensión arterial y pulsos femorales anualmente.
5. Examen oftalmológico y auditivo anual.
6. Visita ortopédica si hay alteraciones de columna (limitación articular, cifosis, lordosis, escoliosis, espasticidad...)
7. Se debe repetir el estudio de la función renal y del metabolismo del calcio cada 4 años, o antes si se desarrollan síntomas.
8. Mantener un programa de estimulación y seguimiento. Ayuda en la escolarización y refuerzo educativo.
9. Valoración psicológica o psiquiátrica si hay un estado de ansiedad excesivo, insomnio, otros trastornos de comportamiento, rasgos autistas o depresión. Valorar e intervenir si existe un déficit de atención e hiperactividad que dificulte el aprendizaje.

10. Consulta con un anestesista en el momento que se pueda requerir cirugía. Se puede precisar monitorización por anestesista en otro momento si hay sospecha de disfunción cardíaca.
11. Otras intervenciones:
 - a. Apoyo psicológico a la persona y a su familia.
 - b. Asesoramiento sobre posibles problemas posibles de conducta, temperamento, interacción con compañeros.
 - c. En la adolescencia debe discutirse el diagnóstico con el paciente, hablar de la sexualidad, ayudarle a conseguir independencia en su vida cotidiana. Además hay que apoyar en la planificación de una actividad profesional que permita la máxima autonomía.

Periodo a partir de los 18 años

1. Examen clínico completo con toma de pulsos y tensión arterial en extremidades anual o cada dos años.
2. Visita odonto-estomatológica según requiera.
3. Visita cardiológica de revisión (periodicidad dependiendo de la lesión).
4. Examen oftalmológico ocasional.
5. Visita ortopédica si hay alteraciones de columna.
6. Se puede repetir el estudio de la función renal y del metabolismo del calcio cada cuatro años.
7. Considerar la frecuencia de problemas gastrointestinales ante dolor abdominal: diverticulitis, colelitiasis y estreñimiento crónico.
8. Se debe mantener un programa de estimulación y seguimiento; también ayuda a la integración social y laboral.
9. Valoración psicológica o psiquiátrica si hay problemas serios. Estudiar posible trastorno por ansiedad generalizada, dada su frecuencia.
10. Otros: apoyo psicológico a la persona y a su familia; discutir acerca de la dieta y el ejercicio físico ya que puede aparecer obesidad.

En el anexo 4 se muestra una tabla donde se resume el seguimiento del SW a lo largo de los años. ^[40]

CASO CLÍNICO

Paciente de 13 meses de edad que acude a la Consulta de Genética, remitida desde consultas generales de Pediatría por retraso en el crecimiento prenatal y postnatal, retraso psicomotor, microcefalia, malformación cardíaca (CIA), dificultades alimentarias e irritabilidad.

Como antecedentes familiares de interés encontramos bocio hipertiroideo en la madre, que tras cirugía sigue tratamiento crónico con Levotiroxina, hipertiroidismo congénito en abuela materna y síndrome de Down en tío paterno.

Durante el embarazo que fue controlado hasta las 37-38 semanas de gestación, se realizó amniocentesis debido al antecedente familiar de síndrome de Down, siendo el cariotipo 46,XX normal. En el seguimiento ecográfico se detectó retraso en el crecimiento intrauterino a las 37 semanas, por lo que se realizó cesárea por riesgo del bienestar fetal y retraso del crecimiento. Fue una recién nacida de bajo peso, pequeña para su edad gestacional. Apgar 9/9, peso de 2.150 g ($p < 10$), longitud de 44,5cm ($p < 10$) y perímetro cefálico de 31cm ($p < 10$). Ingresa en neonatología por:

- Bajo peso
- CIR simétrico
- Hipotermia severa
- Hipoglucemia
- Síndrome icterico por hemólisis excesiva de causa no especificada
- Enteritis por rotavirus
- Conjuntivitis
- Soplo sistólico, cardiopatía congénita (comunicación interauricular) y bloqueo de rama derecha en el electrocardiograma.

Al mes y medio de vida, nuestra paciente vuelve a ingresar por presentar vómitos copiosos en la mitad de las tomas y escasa ganancia ponderal. A la exploración se encuentra un estado general regular, irritable, con buena hidratación y cutis marmorata. No se encuentran datos de interés en la exploración y pruebas complementarias. Un mes más tarde vuelve a ingresar por el mismo motivo, el retraso pondo-estatural; precisando tratamiento con fluidoterapia intravenosa y antibioterapia intravenosa por infección intestinal, además de antibiótico por conjuntivitis del ojo izquierdo.

Desarrollo psicomotor: sostén cefálico y sonrisa social a los 2-3 meses, sedestación a los 12 meses, bipedestación con ayuda actualmente, ya que no se mantiene, va a gatas. Lenguaje de \approx 8 bisílabos. Manipulación y coordinación normal. Sueño normal. Mala orexia, con vómitos habituales. Intolerancia a la leche de vaca. Estreñimiento frecuente. Diuresis normal. Audición y visión normales. Obstrucción del conducto del lagrimal. Vacunación correcta.

Se encuentra en seguimiento por las distintas consultas pediátricas: cardiología, gastroenterología y endocrinología, desde donde es remitida al Servicio de Genética.

Exploración física:

- Peso y talla $p < 3$, perímetro craneal $< 2DE$.
- Aplanamiento en zona occipital.
- Frente amplia con ligero estrechamiento biparietal.
- Fisuras palpebrales redondeadas y pliegue cutáneo infraorbitario
- Nariz corta con tabique medio ligeramente prominente.
- Boca normal con labios prominentes y gruesos.
- Micro-retrognatia leve.
- Soplo sistólico I-II / IV.
- Leve cifosis dorsal. Braquiclinodactilia bilateral del 5º dedo. Pies en valgo.
- Hipotonía generalizada leve. Hiperlaxitud articular marcada. Sedestación con piernas abiertas y estiradas. Bipedestación con ayuda e inestable. Da pasos con ayuda. Reflejos algo exaltados.

Resumen: talla baja con microcefalia, comunicación interauricular (CIA), hipotonía, dismorfia facial, retraso psicomotor, problemas alimentarios persistentes.

Impresión diagnóstica: Síndrome de Williams (criterios clínicos de alta sospecha).

Se solicita: Radiografía simple de mano (edad ósea), fondo de ojo, interconsultas con Neurología y Endocrino, Estudio FISH: del.7q11.23, estudio ADN.

En el estudio citogenético convencional presenta metafases con 46 cromosomas en todas las células examinadas, no observándose alteraciones estructurales en ningún par cromosómico.

Mediante técnicas de hibridación *in situ* fluorescente (FISH) se aplicó la sonda de secuencia única LSI Williams (gen de la elastina) que mapea la región 7q11.23. Los resultados obtenidos demuestran la presencia de una única señal positiva en todos los núcleos y metafases examinadas, lo que indica que existe una microdeleción en el

locus referido. La fórmula cromosómica resultante es la siguiente: **46,XX, ish, 7q11.23 (ELM, LIMK, D7S613 -)**. La paciente es portadora de una microdelección a nivel de la región 7q11.23 del brazo largo del cromosoma 7, compatible con el diagnóstico clínico de sospecha de síndrome de Williams-

El estudio molecular demuestra la falta de herencia del alelo materno y la hemicigosidad para los marcadores de la región 7q11.23 confirmando la existencia de la delección más común (1,55 Mb) causante del SW. Ambos padres son heterocigotos (normales) para los marcadores estudiados. El hallazgo de tres bloques teloméricos en la paciente indica la probable presencia de una inversión paracéntrica en 7q11.23 en el progenitor transmisor (madre). De esta manera podemos decir que el riesgo de recurrencia para futuros hijos de ambos padres es posiblemente algo mayor que el de la población general.

Una vez confirmado el diagnóstico debe de explicarse a los padres y facilitar toda la información posible, así como datos de contacto con asociaciones de SW. Por otro lado, esta enfermedad requiere un seguimiento muy estrecho por parte de las distintas especialidades. A continuación se exponen los hallazgos y diagnósticos realizados en cada una de las especialidades a lo largo de su vida, así como el manejo y/o evolución de estos.

CONSULTAS GENERALES

- Reflujo gastroesofágico, orexia escasa, vómitos de repetición y mala ganancia ponderal en los primeros 3 años. Le costó masticar y deglutir. A partir de los 3 años mejora su alimentación con progresiva ganancia de peso.
- Estreñimiento crónico, a pesar de higiene dietética y tratamiento con laxantes osmóticos.
- Incontinencia urinaria (“de urgencia”) y nocturna hasta los 10 años

NEUROLOGÍA

- Microcefalia y fontanela puntiforme.
- Hipotonía en la primera infancia.
- Desarrollo psicomotor retrasado:
 - Sostén cefálico y sonrisa social a los 2-3 meses, sedestación a los 12 meses; bipedestación 13-14 meses; deambulación los 18 meses de puntillas, presentando genu valgo de pies hacia fuera. Retraso en el habla. Preciso atención en psicomotricidad y escolarización con apoyo de logopedia.

- Escala de Brunet-Lezine (cuatro sectores del desarrollo: motor-postural, coordinación óculo-motriz, verbal y social. Ritmo de desarrollo comparando con la media de población con misma edad):
 - Cociente de desarrollo primera infancia: 96.

TRAUMATOLOGÍA Y REHABILITACIÓN

- Amplia base de sustentación al caminar.
- Dificultad para la prono-supinación de ambas extremidades superiores debido a una sinostosis radio-cubital.
- Anteversión femoral y aumento de la torsión tibial lateral.
- Genu valgo que precisa rehabilitación y uso de plantillas ortopédicas.
- Hiperlaxitud articular.
- Hiperlordosis lumbar sin escoliosis.

CARDIOLOGÍA

- Soplo sistólico en foco aórtico I/IV.
- Comunicación interauricular que cerró a los 2 años. Bloqueo de rama derecha ya desaparecido. Corazón estructuralmente normal en la actualidad.

NEFROLOGÍA

- Hipercalcemia y microlitiasis en riñón izquierdo.
- Presión arterial normal.

OTORRINOLARINGOLOGÍA

- PEAC de control: valores dentro de la normalidad.
- Hiperacusia, o más bien algiaacusia, ya que presenta molestias ante determinados sonidos.
- Maloclusión dental y diente accesorio canino superior. Seguimiento y valoración por ortodentista.

ENDOCRINOLOGÍA

- Edad ósea de 2 años menos a la edad real (servicio de radiodiagnóstico).
- Pubertad en curso con mal pronóstico de talla (inicio de botón mamario y vello pubiano a los 9 años) en tratamiento con análogo de LHRH.

OFTALMOLOGÍA

- Hipermetropía.
- Ausencia de estrabismo (ortotropía) y agudeza visual normal.
- Lagofthalmos (imposibilidad para cierre palpebral). Queratitis punteada superficial en hemicórnea inferior en ambos ojos. Tratamiento sintomático (gotas y antifaz nocturno).
- Obstrucción del lagrimal. Conjuntivitis de repetición. Epifora constante del ojo izquierdo. Se requirió sondaje lagrimal en quirófano.

PSIQUIATRÍA

- Trastorno por déficit de atención en tratamiento con Metilfenidato.
- Inteligencia límite:
 - K-BIT: rendimiento intelectual ajustado al promedio de nivel medio-bajo. Coeficiente intelectual (7 años) de 80.
 - Escolarizada con apoyo, integración y actualmente 6º primaria con adaptación curricular (2º) pero no llega a cumplir los objetivos y tiene problemas de comprensión del lenguaje.

DISCUSIÓN Y COMENTARIOS FINALES

El caso expuesto es un ejemplo de un diagnóstico precoz del síndrome de Williams, y de un manejo y seguimiento adecuados. Ante el retraso en el crecimiento prenatal y postnatal, retraso psicomotor, microcefalia y malformación cardíaca se sospechó una causa genética y se derivó a la Unidad de Genética, donde la exploración física les llevó a pensar en el Síndrome de Williams como causante de su clínica.

En este caso, la facies dismórfica de la niña era evidente y el diagnóstico genético no se demoró. Sin embargo, no siempre existe esta facilidad, y muchos individuos afectados se diagnostican tardíamente ya que no muestran la facies típica hasta una edad más avanzada.

Mediante técnicas de FISH se evidenció la delección en el cromosoma 7, y por ello, se confirmó el diagnóstico de sospecha. Además, se conoció que la causa de esta delección es una inversión en el cromosoma materno, variante genómica de esta región que no causa ninguna alteración genética aparentemente, pero que predispone a que se produzca la delección en los descendientes. Por este motivo, los progenitores tienen una mayor probabilidad de tener otro descendiente con SW respecto a la población general. No obstante, el riesgo es menor de 1:1.000.

En el pasado, cuando no se disponía de la confirmación del diagnóstico con el estudio genético, se utilizaban criterios clínicos. Estos criterios ayudan a la sospecha y por tanto también son útiles. Nuestra paciente presentaba varios de ellos: retraso en el crecimiento, vómitos de repetición, irritabilidad, estreñimiento crónico, retraso psicomotor, facies peculiar (estrechamiento bitemporal, nariz corta, micrognatia, labios gruesos), cardiopatía con soplo, sinostosis radioulnar, clinodactilia del 5º dedo, hipotonía e hiperlaxitud articular. Sin embargo, otros que son frecuentes en la infancia en el SW no estaban presentes: estrabismo, estenosis supraaórtica, estenosis pulmonar periférica, malformaciones urinarias o hipercalcemia.

Las manifestaciones pueden ir apareciendo a lo largo de la vida de nuestra paciente, y por ello es de vital importancia llevar a cabo un manejo y seguimiento correctos, pues mejora la calidad de vida de la paciente gracias a su tratamiento preventivo y precoz. Así pues, con los años, ha habido nuevos hallazgos del fenotipo del síndrome en nuestra paciente: facies más definida (iris estrellado, diastema dentario, llenamiento periorbitario), personalidad característica (extrovertida, déficit de atención), cociente intelectual bajo, perfil cognitivo típico con lateralidad cruzada, algiacusia, contracturas musculares, lordosis, pubertad precoz, enuresis o nefrocalcinosis. De igual manera, otras siguen ausentes: malformaciones cardíacas, hipertensión, malformaciones urinarias, hernias inguinales o umbilicales, hipotiroidismo, ansiedad o fobias.

Está claro que no todas las manifestaciones aparecen en todos los pacientes, como comprobamos en nuestro caso. Sin embargo, podemos decir que nos encontramos ante un caso típico de Síndrome de Williams que corresponde con la delección más habitual: 1,55 Mb. En el caso de que esta delección fuera mayor o menor, el fenotipo se presentaría en mayor o menor medida respectivamente. Hay que tener en cuenta, la existencia de síndromes relacionados genéticamente con el SW, que no presentan todas las características de éste. En nuestro caso, la paciente tiene un diagnóstico genético que demuestra que es un SW clásico (7q11.23 (ELM, LIMK, D7S613 -)).

A la edad actual de la paciente, es esencial continuar con el seguimiento definido por los protocolos, pues el SW se caracteriza por nuevas manifestaciones en la edad adulta. Se llevará a cabo un examen clínico anual con toma de pulsos y tensión arterial en extremidades. Aunque no se han evidenciado arteriopatías hasta ahora (lo que marca un mejor pronóstico), es muy probable que se desarrollen en su vida futura. De igual forma, se hará seguimiento del crecimiento y se recomendarán medidas higienico-dietéticas para evitar el sedentarismo y la obesidad. Otras revisiones serán: Cardiología, Oftalmología, Otorrinolaringología, Endocrinología y Psiquiatría.

También deberá tener una atención continuada de rehabilitación y un apoyo en la escolarización con un programa de estimulación. El perfil cognitivo típico del SW nos permite trabajar más sobre unas áreas que sobre otras. De igual forma, se puede fortalecer el aprendizaje de la paciente gracias a proyectos de educación especiales para el SW.

Es importante, que se explique a la paciente sobre los cambios de la adolescencia y sobre la sexualidad, ya que actualmente se encuentra dentro del cambio puberal. El manejo psicológico debe ser continuado, vigilando su déficit de atención y ayudando a una mejor integración social y laboral futura.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morris CA. Introduction: Williams syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2010; 154C:203–208.
2. Berdon W, Larkson P, Teele R. Williams-Beuren syndrome: historical aspects. *Pediatr Radiol* 2011; 41:262–266.
3. <http://www.pediatrasandalucia.org/>
4. Moreno R, Lacassie Y. El síndrome de Williams: Un diagnóstico fenotípico. *Rev Chil Pediatr* 1966; 53(2):156-61.
5. Antonell A, Del Campo M, Flores R, Campuzano V, Pérez-Jurado LA. Síndrome de Williams: Aspectos clínicos y bases moleculares. *Rev Neurol* 2006; 42 (Supl 1): S69-S75.
6. Perez Jurado LA, Peoples R, Kaplan P, Francke U, Hamel B. Molecular Definition of the Chromosome 7 Deletion in Williams Syndrome and Parent-of-Origin Effects on Growth. *Am J Hum Genet* 1996; 59:781-792.
7. Bayés M, Magano LF, Rivera N, Flores R, Pérez Jurado LA. Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. *Am J Hum Genet* 2003; 73:131–151.
8. Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 1988; 113:318–326.
9. Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, Young E, Bregman J, Insogna K, Schultz RT, Pober BR. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2004; 131:255–264.
10. Lashkari A, Smith, A, Graham, J. Williams-Beuren Syndrome: An Update and Review for the Primary Physician. *Clinical Pediatrics* 1999; 38:189-208.
11. Pober BR. Williams–Beuren Syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362:239-252.
12. Del Pasqua A, Rinelli G, Toscano A, Iacobelli R, Digilio C, Marino B, Saffirio C, Mondillo S, Pasquini L, Sanders SP, de Zorzi A. New findings concerning cardiovascular manifestations emerging from long-term follow-up of 150 patients with the Williams-Beuren syndrome. *Cardiol Young* 2009; 19:563–567.
13. Collins RT 2nd, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardiol* 2010b; 105:874–877.
14. Pham PP, Moller JH, Hills C, Larson V, Pyles L. Cardiac catheterization and operative outcomes from a multicenter consortium for children with Williams syndrome. *Pediatr Cardiol* 2009; 30:9–14.
15. Deal JE, Snell MF, Barratt TM, Dillon MJ. Renovascular disease in childhood. *J Pediatr* 1992; 121:378–384.
16. Kaplan P, Kirschner M, Watters G, Costa MT. Contractures in patients with Williams syndrome. *Pediatrics* 1989; 84:895–899.

17. Pober BR and Morris CA. Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2007; 145C:280–290.
18. Pober BR, Lacro RV, Rice C, Mandell V, Teele RL. Renal findings in 40 individuals with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 46:271–274.
19. Pankau R, Partsch CJ, Winter M, Gosch A, Wessel A. Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 63:301–304.
20. Sammour ZM, Gomes CM, de Bessa J Jr, Pinheiro MS, Kim CA, Hisano M, Bruschini H, Srougi M. Congenital genitourinary abnormalities in children with Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr Urol* 2014; 10:804–809.
21. Sammour ZM, Gomes CM, Duarte RJ, Trigo-Rocha FE, Srougi M. Voiding dysfunction and the Williams-Beuren syndrome: a clinical and urodynamic investigation. *J Urol* 2006; 175:1472–1476.
22. GeneReviews
23. Morris CA, Leonard CO, Dilts C, Demsey SA. Adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet (Suppl.)* 1990; 6:102–107.
24. Schulman SL, Zderic S, Kaplan P. Increased prevalence of urinary symptoms and voiding dysfunction in Williams syndrome. *J Pediatr* 1996; 129:466–469.
25. Morris CA, Thomas IT, Greenberg F. Williams syndrome: autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1993; 47:478–481.
26. Burn J. Williams syndrome. *J Med Genet* 1986; 23:389–395.
27. Lopez-Rangel E, Maurice M, McGillivray B, Friedman JM. Williams syndrome in adults. *Am J Med Genet* 1992; 44:720–729.
28. Giannotti A, Tiberio G, Castro M, Virgili F, Colistro F, Ferretti F, Digilio MC, Gambarara M, Dallapiccola B. Coeliac disease in Williams syndrome. *J Med Genet* 2001; 38:767–768.
29. Winter M, Pankau R, Amm M, Gosch A, Wessel A. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren síndrome. *Clinical Genetics* 2008; 49:28–31.
30. Jones KL, Smith DW. The Williams elfin facies syndrome. A new perspective. *J Pediatr* 1975; 86:718–723.
31. Klein AJ, Armstrong BL, Greer MK, Brown FR. Hyperacusis and otitis media in individuals with Williams syndrome. *J Speech Hear Disord* 1990; 55:339–344.
32. Pérez Jurado LA. Síndrome de Williams, del fenotipo al genotipo. *An Esp Pediatr* 1997; 47:212–227.
33. Sampaio A, Osorio A, Fernández M, Carracedo A, Garayzábal E, Fernandes C, Vasconcelos C, Gonçalves O. Correlación fenotipo neuroanatómico y neurocognitivo en el síndrome de Williams. *Rev Invest Logopedia* 2013; 3:18–33.

34. Aravena T, Castillo S, Carrasco X, Mena I, López J, Rojas JP, Rosemberg C, Schröter C, Aboitiz F. Síndrome de Williams: estudio clínico, citogenético, neurofisiológico y neuroanatómico. *Rev Med Chile* 2002; 130:631-637.
35. Morris CA, Mervis CB. Williams syndrome and related disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000; 1:461-484.
36. Morris CA, Mervis CB, Hobart HH, Gregg RG, Bertrand J, Ensing GJ, Sommer A, Moore CA, Hopkin RJ, Spallone PA, Keating MT, Osborne L, Kimberley KW, Stock AD. GTF2I hemizyosity implicated in mental retardation in Williams syndrome: genotype-phenotype analysis of five families with deletions in the Williams syndrome region. *Am J Med Genet* 2003; 123A:45-59.
37. Ruiz-Botero F, Saldarriaga W, Isaza de Lourido C. Chromosome 7q11.23 duplication syndrome. First reported case in Latin America. *Arch Argent Pediatr* 2016; 114:e1-e4.
38. Morris CA, Mervis CB, Paciorkowski AP, Abdul-Rahman O, Dugan SL, Rope AF, Bader P, Hendon LG, Velleman SL, Klein-Tasman BP, Osborne LR. 7q11.23 duplication syndrome: Physical characteristics and natural history. *Am J Med Genet Part A* 2015; 167A:2116-2135.
39. Del Campo Casanelles M, Pérez Jurado LA. Protocolo de seguimiento en el síndrome de Williams. *Protoc Diagn Ther Pediatr* 2010; 1:116-124.
40. Committee on Genetics, American Academy of Pediatrics. Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome. *Pediatrics* 2001; 107:1192-1204.

ANEXOS

Anexo 1: Tabla de genes deletados en el Síndrome de Williams ordenados de centrómero a telómero. [5]

Tabla II. Genes deletados en el síndrome de Williams SW ordenados de centrómero a telómero [13-16].

Gen	Producto proteico	Posible función
<i>NOL1R/WBSCR20</i>	<i>NOL1Related</i>	Homología con la proteína nucleolar proliferadora P120
<i>TRIM50/WBSCR23</i>	<i>Tripartite motif protein 50</i>	Fosfoproteína nuclear con dedos de cinc. Implicada en ubiquitinización
<i>FKBP6</i>	<i>FK-506 binding protein 6</i>	Miembro de la familia de las inmunofilinas. Componente del complejo sináptico
<i>FZD9</i>	<i>Frizzled 9</i>	Receptores transmembrana para proteínas tipo Wnt de señal en desarrollo
<i>BAZ1B/WBSCR9/WSTF</i>	<i>Drosophila Acf1 homolog</i>	Forma parte del complejo WINAC, implicado en ensamblaje de la cromatina [32]. Posible regulador de transcripción
<i>BCL7B</i>	<i>B-cell lymphoma 7B</i>	Autoantígeno relacionado con IgE en la dermatitis atópica.
<i>TBL2/WS-βTRP</i>	<i>Transducin β-like 2</i>	Miembro de la familia de β-transducinas, de función desconocida
<i>WBSCR14/WS-bHLH</i>	Proteína básica <i>helix-loop-helix</i> , se une al elemento de respuesta a carbohidratos	Represor transcripcional, que interacciona con Mlx, involucrado en proliferación celular/diferenciación
<i>WBSCR24</i>	Proteína predicha	Homología a la proteína <i>modifier of rudimentary</i> (Mod(r)) (<i>Drosophila melanogaster</i>)
<i>WBSCR18</i>	Proteína predicha	Unión de proteínas por choque térmico, plegamiento proteico
<i>WBSCR22</i>	Posible metiltransferasa	Metiltransferasa HUSSY03
<i>STX1A</i>	<i>Syntaxin 1A</i>	Proteína de membrana presináptica, involucrada en exocitosis de vesículas que contienen neurotransmisores
<i>WBSCR21</i>	<i>Abhydrolase domain containing 11 isoform 5</i>	Actividad hidrolasa
<i>CLDN3 y CLDN4</i>	Miembros de la familia Claudin. Receptores de enterotoxinas de <i>Clostridium perfringens</i>	Parte de estructuras <i>tight junctions</i> /barreras paracelulares en tejidos epiteliales
<i>WBSCR27</i>	Posible metiltransferasa	<i>UbiE/COQ5 methyltransferase family</i>
<i>WBSCR28</i>	Proteína predicha	Desconocida
<i>ELN</i>	Elastin	Principal componente de las fibras elásticas en la matriz extracelular
<i>LIMK1</i>	<i>LIM-kinase 1</i>	Transducción de señales en sinapsis neuronales involucrada en la depolimerización del citoesqueleto de actina
<i>EIF4H/WBSCR1</i>	<i>Eukaryotic initiation factor eIF4H</i>	Regulador positivo de la iniciación de la traducción
<i>WBSCR5/LAB</i>	<i>Linker for activation of B cells isoform 2</i>	Activación de células B
<i>RFC2</i>	Subunidad 2 del factor de replicación C	Elongación del ADN durante la replicación
<i>CYLN2</i>	<i>Neuronal cytoplasmic linker protein CLIP-115</i>	Unión de orgánulos al citoesqueleto a través de microtúbulos
<i>WBSCR23</i>	Proteína hipotética LOC80112	Desconocida
<i>GTF2IRD1/WBSCR11/GT3</i>	<i>GTF2I-related domain 1</i>	Regulador transcripcional, proteína ligadora de enhancer
<i>GTF2I</i>	TFII-I/BAP135/SPIN	Factor iniciador de la transcripción basal y de activación
<i>NCF1</i>	<i>Neutrophilic cytosolic factor 1, p47-phox</i>	Subunidad de la oxidasa NADPH fagocítica. Actividad antimicrobial
<i>GTF2IRD2</i>	<i>GTF2I-related domain 2</i>	¿Factor regulador de la transcripción?

Anexo 2: Curvas de referencia de las evaluaciones de la Asociación Americana de Pediatría. ^[40]

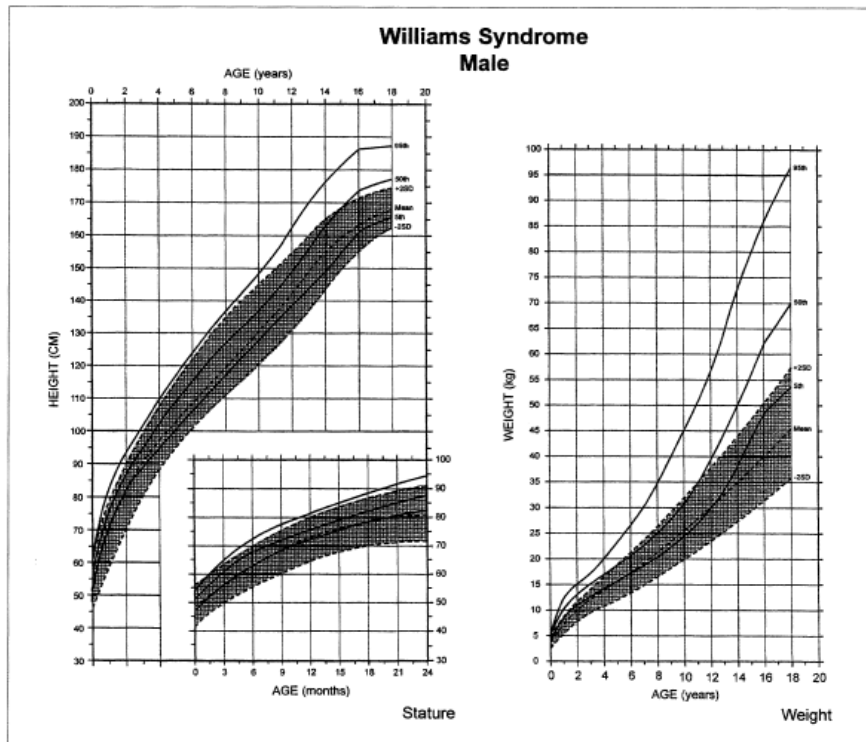


Figure 5. Height and weight growth curves for 47 males with WBS, shown with dotted lines, compared with normal curves, shown with solid lines. (Data contributed by Colleen A. Morris, MD, Susan A. Demsey, MS, Claire O. Leonard, MD, Constance Dilts, MA, and Brent Blackburn, BA and reproduced with permission from the Williams Syndrome National Association.)

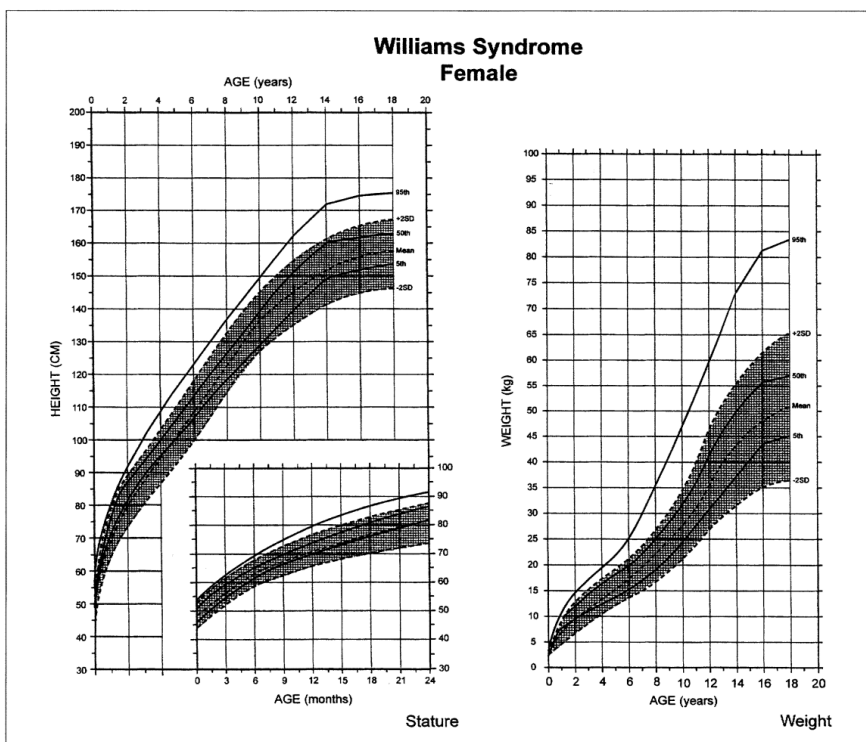


Figure 6. Height and weight growth curves for 61 females with WBS, shown with dotted lines, compared with normal curves, shown with solid lines. (Data contributed by Colleen A. Morris, MD, Susan A. Demsey, MS, Claire O. Leonard, MD, Constance Dilts, MA, and Brent Blackburn, BA and reproduced with permission from the Williams Syndrome National Association.)

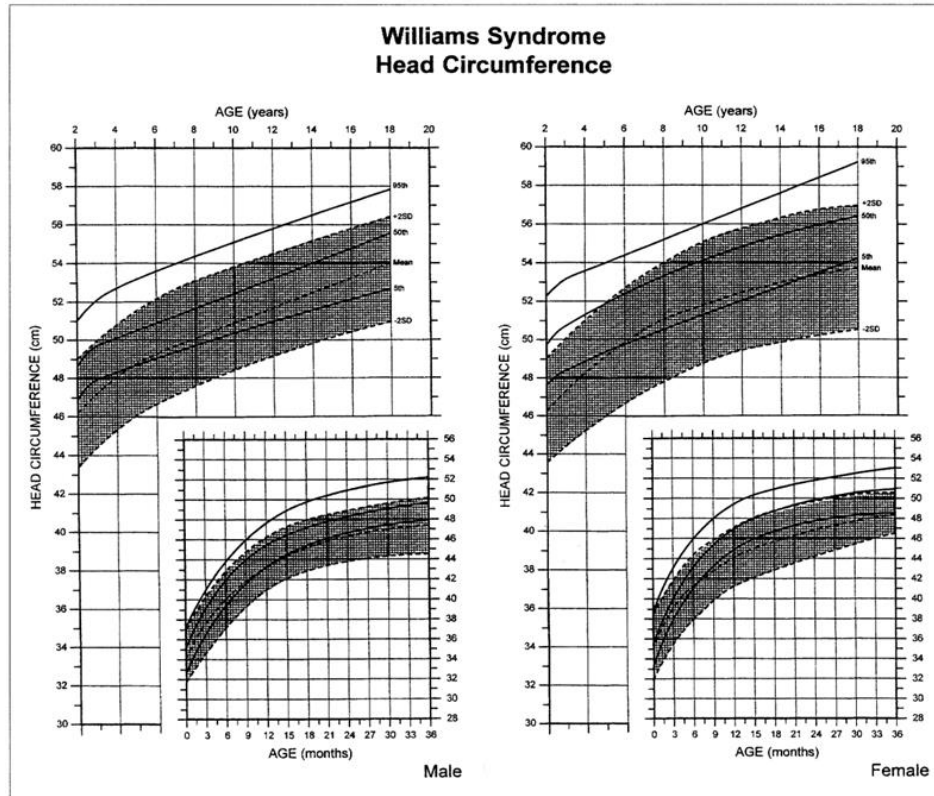


Figure 7. Head circumference growth curves for 47 males and 61 females with WBS, shown with dotted lines, compared with normal curves, shown with solid lines. (Data contributed by Colleen A. Morris, MD, Susan A. Demsey, MS, Claire O. Leonard, MD, Constance Dilts, MA, and Brent Blackburn, BA and reproduced with permission from the Williams Syndrome National Association.)

Anexo 3: Problemas médicos recogidos en una tabla junto con su incidencia y edad de aparición según la Academia Americana de Pediatría. ^[40]

TABLE 1. Medical Problems in Williams Syndrome* by Organ System and Age

Organ System	Incidence (%)	Age		
		Infancy	Childhood	Adult
Ocular and visual				
Esotropia	50	x		
Hyperopia	50		x	x
Auditory				
Chronic otitis media	50	x	x	
Hypersensitivity to sound	90	x	x	x
Dental				
Malocclusion	85		x	x
Microdontia	95		x	x
Cardiovascular				
Any abnormality (total)	80	x	x	x
SVAS	75	x	x	x
SVPS	25	x	x	x
PPS	50	x		
Renal artery stenosis	45	x	x	x
Other arterial stenosis	20		x	x
VSD	10	x		
Hypertension	50		x	x
Genitourinary				
Structural anomaly	20	x	x	x
Enuresis	50		x	
Nephrocalcinosis	<5	x	x	x
Recurrent urinary tract infections	30			x
Gastrointestinal				
Feeding difficulties	70	x	x	
Constipation	40	x	x	x
Colon diverticula	30		x	x
Rectal prolapse	15	x	x	
Integument				
Soft lax skin	90	x	x	x
Inguinal hernia	40	x		
Umbilical hernia	50	x		
Prematurely gray hair	90			x
Musculoskeletal				
Joint hypermobility	90	x	x	
Joint contractures	50	x	x	
Radioulnar synostosis	20	x	x	x
Kyphosis	20			x
Lordosis	40		x	x
Awkward gait	60		x	x
Calcium				
Hypercalcemia	15	x		x
Hypercalciuria	30	x	x	x
Endocrine				
Hypothyroidism	2	x	x	x
Early puberty (but rarely true precocious puberty)	50		x	
Diabetes mellitus	15			x
Obesity	30			x
Neurologic				
Hyperactive deep tendon reflexes	75		x	x
Chiari I malformation	10	x	x	x
Hypotonia (central)	80	x	x	
Hypertonia (peripheral)	50		x	x
Cognitive				
Developmental delay	95	x	x	
Mental retardation	75		x	x
Borderline intellectual functioning	20		x	x
Normal intelligence	5		x	x
Impaired visuospatial constructive cognition	95		x	x
Behavioral				
Attention-deficit hyperactivity disorder	70		x	
Generalized anxiety disorder	80		x	x

* Percentages based on the following: 1) review of rates of complications in several reports of series of patients with Williams syndrome, and 2) database of 315 children and adults with Williams syndrome evaluated by Colleen A. Morris, MD. SVAS indicates supravalvar aortic stenosis; SVPS, supravalvular pulmonic stenosis; PPS, peripheral pulmonary artery stenosis; and VSD, ventricular septal defect.

Anexo 4: Tabla resumen del seguimiento médico por edades. American Academy of Pediatrics. ^[40]

	Infancy (NB - 1 Year)					Early Childhood (1-5 Years)					Late Childhood		Adolescence
	Neonatal	2 mos	4 mos	6 mos	9 mos	12 mos	15 mos	18 mos	24 mos	3 yr	4 yr	5-13 yrs Annual	13-21 yrs Annual
Diagnosis													
Karyotype/FISH Review [†]	•												
Phenotype Review [†]	•												
Recurrence Risks [†]	•												
Anticipatory Guidance													
Early Intervention	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Family Support	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Support Groups [†]	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•	•
Long-term Planning						•						•	•
Sexuality												•	•
Therapy (pt, ot, speech)										§		•	•
Medical Evaluation													
Growth feeding	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Thyroid Screening	0										0 #	0 #	0 #
Hearing Screening	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o
Vision Screening	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2-Arm Blood Pressure	••					••	••	••	••	••	••	••	••
Cardiology Evaluation [†]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
UA/BUN/Cr [†]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Urine Ca/Cr [†]	0 ††					0	0	0	0	0	0	0	0
Serum Calcium [†]	0												
Renal Ultrasonography [†]	0												
Musculoskeletal Eval	0					0	0	0	0	0	0	0	0
Pneumorax													
Psychosocial													
Development	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o	s/o
School Performance													
Socialization						s			s			s	s

*Assure compliance with the AAP "Recommendations for Preventive Pediatric Health Care"

†Or at time of diagnosis

‡Discuss referral to specialist

§As needed

••Referral

|| Per state law

|| Once in this age group

#Every 2 years

†† If hypercalciuria found, 2 repeat urine calcium (am and pm) should be sent. If still positive, repeat serum calcium, renal ultrasound for nephrocalcinosis and initiate dietary counseling

• = To be performed

S = Subjective (by history)

O = Objective (by a standard testing method)