

Síndrome de Williams-Beuren con estenosis pulmonar aislada: primer reporte de caso en el Cauca, Colombia

Williams-Beuren syndrome with isolated pulmonary stenosis: first case report in Cauca, Colombia

Sara Isabel Realpe-Cisneros¹, Leandro Guillermo Realpe-Cisneros²,
Martha Isabel Caicedo-Rodríguez³, María Amparo Acosta-Aragón⁴

Resumen. El síndrome de Williams-Beuren es una enfermedad congénita rara por microdelección del cromosoma 7, que ocurre principalmente por una mutación de novo, y en menor frecuencia por herencia autosómica dominante. Se caracteriza por presentar alteraciones multisistémicas típicas, que incluyen apariencia facial de duendecillo, retraso del crecimiento y alteraciones neurológicas, como retraso mental y comportamiento hipersocial. Alrededor del 80% de los pacientes manifiestan anomalías cardiovasculares estructurales relacionadas con estenosis arterial aórtica o pulmonar. El objetivo de este reporte es presentar el primer caso de síndrome de Williams-Beuren en el departamento del Cauca, de un paciente de 24 meses de edad, atendido por el servicio de Genética Clínica en el Hospital Universitario San José de Popayán, en el cual el diagnóstico clínico se confirmó con el análisis molecular.

Palabras clave: síndrome de Williams, cromosoma 7, elastina, estenosis pulmonar.

Abstract. Williams Beuren syndrome is a rare congenital disease caused by microdeletion of chromosome 7, which occurs mainly due to a de novo mutation, and less frequently due to an autosomal dominant inheritance. It is characterized by typical multisystemic manifestations, including "elfin-like" facial features, growth retardation and neurological alterations, such as mental retardation and hypersocial behavior. About 80% of patients present structural cardiovascular anomalies related to arterial stenosis. The aim of this report is to present the first case of Wil-

¹ Médica, Residente de Pediatría, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

² Médico, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

³ Médica, Especialista en Pediatría. Docente, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia.

⁴ Médica, MSc en Biología-Genética Clínica, PhD en Genética de Poblaciones Humanas y Genética Forense. Profesora Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Hospital Universitario San José. Popayán, Colombia. E-mail: maragon@unicauca.edu.co.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2021;25:649-656. <https://doi.org/10.36384/01232576.455>.

Recibido el 18 de febrero de 2021; aceptado el 25 mayo de 2021. Editora Médica Colombiana S.A., 2021®.

Williams-Beuren syndrome in the department of Cauca, of a 24-month-old patient who attended at the Clinical Genetics service at the San José de Popayán University Hospital, in whom clinical diagnosis was confirmed by molecular analysis.

Keywords: Williams syndrome, chromosome 7, elastin, pulmonary stenosis.

Introducción

El síndrome de Williams-Beuren (SWB), también conocido como síndrome de Williams, es un trastorno multisistémico identificado por primera vez en 1961 por dos pediatras cardiólogos, John Williams y Alois Beuren [1]. Es una enfermedad genética que cursa con retraso mental, facies característica de "elfo", personalidad "amigable", retraso del crecimiento y alteraciones cardiovasculares [2,3], cuyo origen molecular es una microdelección de aproximadamente 1,5 Mb a 1,8 Mb en el cromosoma 7 (7q11.23), que elimina entre 26 a 28 genes [4]. Casi siempre ocurre de *novo*, de ahí la naturaleza generalmente esporádica de esta condición. En algunos casos poco frecuentes, esta alteración cromosómica se hereda de uno de los padres con un patrón de herencia autosómico dominante [5,6]. El riesgo de recurrencia del SWB en gestaciones sucesivas de padres sin la mutación o con antecedentes familiares negativos, es el mismo que para la población general; sin embargo, ante la posibilidad de mosaicismo germinal, se considera un riesgo del 1% al 7%, y en los individuos que presentan la microdelección, el riesgo para su descendencia es de 50% [6].

El SWB tiene una prevalencia de 1 en 7.500 nacidos vivos y afecta a niños y niñas por igual [1]. La edad media para el diagnóstico del síndrome es alrededor de 6,2 años [7]. Los individuos que lo presentan tienen una expresión fe-

notípica variable con rasgos físicos característicos, consistentes en estrechez frontal, edema bipalpebral, pliegue epicántico, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, mejillas prominentes, filtrum largo, nariz corta, a veces antevertida, punta nasal bulbosa, y boca amplia y abierta con labios gruesos, con malposición dentaria [1,6,8,9]. Estas características se acentúan con la edad; asimismo, los niños tienen bajo peso al nacer y ganancia ponderal lenta en los primeros años de vida. El adulto presenta estatura baja y complexión delgada con extremidades relativamente robustas [2].

El objetivo de este reporte es presentar el primer caso de SWB con estenosis pulmonar, atendido por el servicio de Genética Clínica en el Hospital Universitario San José de Popayán (Cauca, Colombia), con el fin de describir las características clínicas que conducen a su diagnóstico, y conocer la evolución de las patologías asociadas para tomar las medidas preventivas necesarias.

Caso clínico

Paciente masculino de 24 meses de edad, producto del primer embarazo de una madre de 24 años y un padre de 21 años de edad, sin consanguinidad. Embarazo no planeado, con amenaza de aborto en los tres primeros meses de gestación, caracterizada por sangrados escasos que se autolimitaban espontáneamente y que fueron

considerados por la madre como ciclos menstruales. Inició controles prenatales tardíos a partir del quinto mes de gestación (3 controles prenatales en total), y presentó movimientos fetales positivos a partir del 6 mes de gestación. Negó exposición a teratógenos. El parto fue por cesárea a las 36 semanas de gestación debido a hallazgo ecográfico de retraso severo del crecimiento intrauterino, infarto placentario, dilatación de cavidades cardíacas derechas, acortamiento severo de huesos tubulares largos y agenesia de cuerpo calloso. El peso al nacer fue de 2.230 g y su talla de 44 cm, el perímetro cefálico fue de 34 cm, el torácico de 28 cm y el abdominal de 27 cm. Presentó buena adaptación neonatal con Apgar 8/9/10, y dismorfismo facial (no descrito en la historia clínica), por lo que se solicitó al servicio de Neonatología un cariotipo (con resultado 46 XY; normal). Adicionalmente, se le solicitaron estudios imagenológicos como ecografía renal con resultado normal, ecocardiograma que reportó buena función biventricular, presiones pulmonares normales, ductus arterioso permeable de 1,9 mm de izquierda a derecha, foramen oval permeable de izquierda a derecha, y el resto normal. La tomografía cerebral simple reportó área de hipoxia isquémica en el lóbulo temporal derecho y distribución atípica de los ventrículos laterales, que sugiere agenesia del cuerpo calloso, con signos de hematomas subdurales bilaterales.

En etapa perinatal presentó sepsis neonatal temprana y meningitis, por lo que recibió tratamiento antibiótico con evolución satisfactoria. A los 3 meses de vida se realizó corrección quirúrgica de hernia inguinal derecha y umbilical. Fue valorado por Cardiología a los 13 meses de edad, donde se le practicó ecocardiograma de control, reportándose defecto del tabique auricular tipo comu-

nicación interauricular OS de 4,9 mm y estenosis pulmonar periférica derecha, por lo que se formuló furosemida.

En su valoración por Genética Clínica a los 2 años y 2 semanas de vida, se documentó intolerancia a los sonidos agudos, gusto por la música, y personalidad muy sociable y alegre. Al examen clínico se encontró un paciente hiperactivo, con sonrisa social y fácil, tensión arterial 78/46 mmHg, una frecuencia cardíaca de 130 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 30 respiraciones por minuto y temperatura de 36°C. Entre los datos antropométricos, se encontró un peso de 10 kg, una talla de 85 cm, IMC 0 con -1 desviación estándar (DE); T/E=-1,-2 DE; SS/SI=1,5; E-T=-10p, un perímetro cefálico de 49 cm con +1 a +2 DE, distancia intercántica externa 4,9 cm (por debajo del percentil 3), y la distancia intercántica interna 3 cm, con percentiles entre 75 y 97; asimismo, se encontraron hendiduras palpebrales hacia abajo, filtrum 15 mm de largo, diastemas y malposición dentaria con microdoncia, paladar alto, pabellones grandes (derecho 6x3 cm e izquierdo 6x3,2 cm), ambos antevertidos, antihélix hipoplásico, cuello corto y ancho. Su perímetro torácico fue de 49 cm, la distancia intermamilar 11,5 cm, con presencia de *pectus excavatum* e inversión mamilar (**figura 1**). Se auscultó soplo cardíaco paraesternal derecho grado II. Su perímetro abdominal fue de 44 cm, sin visceromegalias ni hernias. Adicionalmente, se observaron extremidades cortas, pie plano bilateral y eversión de talón, así como marcha independiente, con retraso marcado en el lenguaje. Con respecto a los estudios bioquímicos, presentó un valor de calcio sérico de 10,5 mg/dL (valor normal de 8,5 mg/dL a 10 mg/dL), reportándose un leve aumento del mismo.



Figura 1. Fotos del paciente a los 2 años de edad. Se observan pabellones auriculares grandes, antevertidos, con antihélix hipoplásico, y cuello corto y ancho; en tórax presenta *pectus excavatum*.

Tabla 1. Cuadro comparativo de los hallazgos clínicos clásicos del síndrome de Williams-Beuren (SWB) y los hallazgos clínicos del paciente

Características clínicas del SWB	Características clínicas del paciente
Personalidad amigable	Presente
Hipersensibilidad al sonido	Presente
Hiperactividad	Presente
Facies característica	Presente
Estrechamiento bitemporal	Presente
Retraso en el crecimiento	Presente
Hernia inguinal	Presente
Estenosis aórtica	Ausente
Otras cardiopatías congénitas	Presente
Hipercalcemia	Presente
Síntomas gastrointestinales	Ausente

Por la sospecha diagnóstica de SWB (**tabla 1**), se ordena prueba molecular de estudio cromosómico en array (**figura 2**), el cual reportó arr 7q11.23(72721419-74217390)x1, patrón masculino con pérdida en heterocigosis de material genético de 1,495 Mb, que compromete la región cromosómica 7q11.23 relacionada con el SWB, afectando un total de 34 genes.

Discusión

El SWB es causado por una delección del cromosoma 7, que le confiere a los individuos características fenotípicas como anomalías cardiovasculares estructurales relacionadas con estenosis arterial, facies peculiar, discapacidad intelectual (generalmente leve), características de personalidad única, y anormalidades endocrinas y renales [1,4]. El paciente del caso expuesto, presentó varias de las características que se asocian con el SWB, como era el dismorfismo facial, la personalidad amigable e hiperactiva, la hipersensibi-

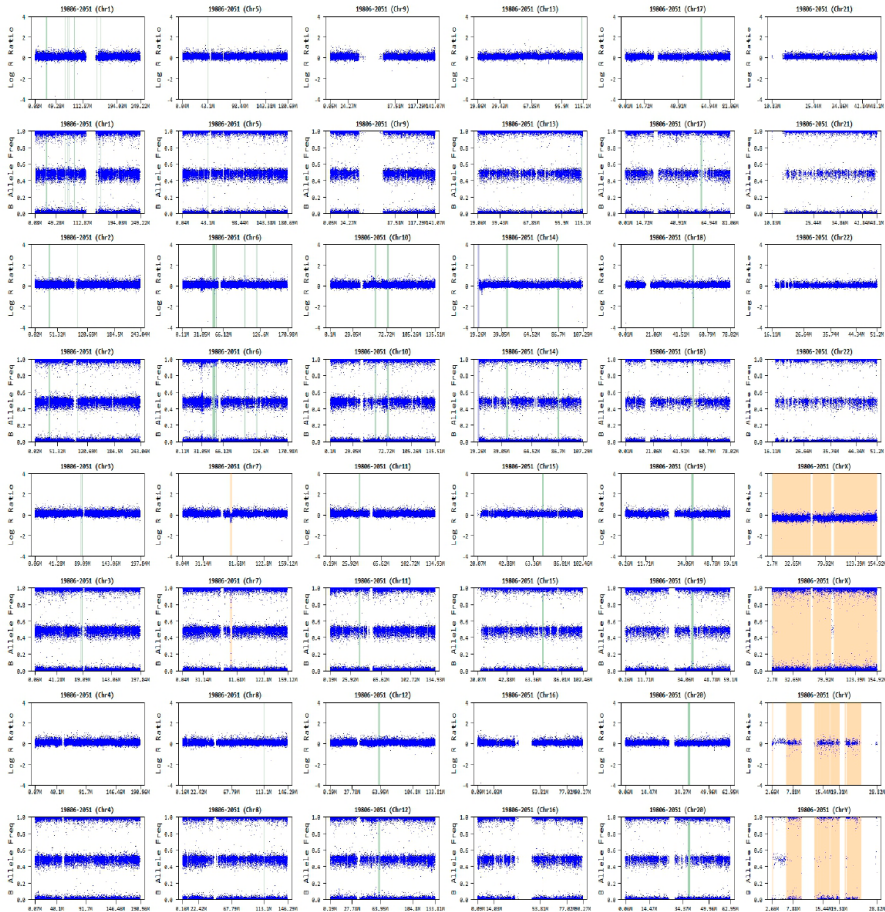


Figura 2. Resultados del estudio molecular, donde se muestra la delección del cromosoma 7.

lidad al sonido, y anomalías cardiovasculares, entre otras.

El 80% de los niños con SWB tienen anomalías cardiovasculares, siendo estas las principales causas de morbimortalidad [1,3,4]. La falta de elastina en las paredes de los vasos sanguíneos produce hiperplasia vascular del músculo liso que causa estrechez de la luz del vaso y estenosis arterial [3,4,10]. Las lesiones estenóticas son el sello distintivo del compromiso vascular en el primer año de vida; entre estas, la estenosis aórtica supravascular (EASV), que ocu-

rrer en el 55% de los casos, y la estenosis de la arteria pulmonar ramificada o periférica (EAP), en el 60% de los pacientes, como sucedió con el paciente del caso clínico, en quien se reportó estenosis pulmonar periférica derecha [4]. Además, las anomalías de la arteria coronaria, incluida la estenosis o la displasia coronaria, pueden ocurrir de forma aislada o en presencia EASV, lo cual produce un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, incluso en la infancia [11].

Aproximadamente el 30% de los niños con EASV requerirán corrección qui-

rúrgica. La tasa de mortalidad es del 6% para la cirugía cardíaca o cateterismo [1]. Otras complicaciones menos frecuentes a nivel cardiovascular incluyen el prolapso de la válvula mitral, la insuficiencia aórtica, la prolongación de QTc (13% de los casos), la tortuosidad arterial y la hipertensión arterial sistémica, la cual puede aparecer a cualquier edad en el 50% de los casos. Además, tienen mayor riesgo de muerte súbita y complicaciones cardiovasculares anestésicas [1-3,7,10]. La presencia de anomalías cardíacas en la población pediátrica, debe ser motivo para considerar condiciones cromosómicas, como el SWB.

Las anomalías endocrinas en el SWB incluyen baja estatura, pubertad precoz, hipercalcemia, hipotiroidismo (5% al 10% de los niños), osteopenia, osteoporosis y diabetes [12,13]. La hipercalcemia infantil idiopática puede contribuir a la presencia de irritabilidad extrema, vómitos y estreñimiento. Los problemas asociados con la hipercalcemia incluyen deshidratación, hipercalciuria y nefrocalcinosis. La hipercalcemia sintomática es común en los primeros 2 años de vida y generalmente se resuelve durante la infancia [1]. El paciente del caso expuesto presentó una ligera hipercalcemia, sin manifestaciones gastrointestinales. Con respecto a la prueba de tolerancia a la glucosa, se han documentado resultados anormales hasta en el 75% de adultos con SWB, con una mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 [10].

Las malformaciones del tracto urinario están presentes en el 10% de pacientes, siendo los divertículos vesicales los más frecuentes. El 25% de los casos pueden presentar infecciones del tracto urinario; también son frecuentes la nefrocalcinosis y la enuresis [1,14].

Hay compromiso en ojos, que se caracteriza por la obstrucción del conducto lagrimal, hipermetropía (67%), estrabismo (50%), y cataratas en adultos. En oídos se puede observar otitis media crónica en el 50% de los casos. La hiperacusia es común (90%), en tanto que la hipoacusia neurosensorial progresiva está presente en el 63% de los niños y en el 92% de los adultos [15]; la nariz y garganta también pueden presentar alteraciones. A nivel de ojos y oídos, el paciente del caso presentó hendiduras palpebrales hacia abajo, intolerancia a los sonidos agudos, además de pabellones grandes, antevertidos, y antihélix hipoplásico.

Los hallazgos neurológicos incluyen hipotonía axial e hipertonia periférica, con aumento de los reflejos tendinosos profundos en las extremidades inferiores [1], y signos de ataxia y temblor que se pueden incrementar con la edad. Hay presencia de cifosis, lordosis en la adolescencia, y reducción del tamaño de la fosa posterior, que puede contribuir a la malformación de Chiari tipo I. Los niños con SWB presentan retraso cognitivo, viso-espacial, motor y del lenguaje en el 75% de los casos; este último evidenciado en el paciente presentado [15].

La microdelección de genes contiguos en la banda cromosómica 7q11.23 [4,7] es la causa de este síndrome, y dependiendo del número exacto donde se rompe el cromosoma, será el número de genes deletados, el cual usualmente es entre 26 a 28 genes [16]. La delección de 1,5 Mb es la más común, ocurriendo en un 90% de los casos, y fue la reportada en el paciente del caso expuesto; el 8% presenta una pérdida de 1,84 Mb, y el 2% restante presenta una delección atípica (puede o no incluir al gen de la elastina) [2,14]. No se han observado diferencias fenotípicas, aparte del riesgo de hipertensión, en-

tre pacientes que tienen deleciones que varían en cuanto a su tamaño [3].

Entre los genes involucrados en esta condición está el gen *ELN*, que codifica la proteína estructural de la elastina, implicada en la enfermedad cardiovascular. Este desempeña un papel fundamental en el desarrollo de la pared arterial, ya que regula la proliferación de las células vasculares del músculo liso [5]; también participa en los hallazgos dismórficos de voz ronca, hernia inguinal, divertículos vesicales e intestinales, así como en problemas ortopédicos [1]. Otros genes implicados que explicarían las alteraciones del macizo craneofacial y del desarrollo neurológico son *CYLN2*, *GTF2I* y *GTF2IRD1*. Con respecto al gen *NCF1*, se ha observado que la pérdida de una copia funcional de este gen, que codifica la subunidad p47(phox) de la NADPH oxidasa (involucrada en el estrés oxidativo), protege a una parte de los pacientes contra la hipertensión, probablemente a través de una reducción permanente del estrés oxidativo mediado por la angiotensina II [5,17]. No obstante, a pesar de los avances genéticos, la variabilidad fenotípica observada entre los pacientes con SWB sigue sin explicarse [3].

Conclusión

El SWB crea discapacidades múltiples, las cuales es preciso conocer para un mejor acompañamiento de los niños afectados durante su desarrollo, y para entender mejor sus necesidades; por lo tanto, requieren un manejo integral, tanto médico, como educativo y psicológico, proporcionando un impacto a futuro en sus vidas y en la edad adulta, etapa en la que posiblemente podrán acceder a un trabajo propicio para sus capacidades, y ser finalmente autónomos en las tareas cotidianas.

Referencias

1. **Morris CA, Braddock SR.** Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 2020;145:e20193761. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3761>.
2. **Ramírez-Velazco A, Domínguez-Quezada M.** Deleciones atípicas en el síndrome Williams-Beuren. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2017;55:615-620.
3. **Pober BR.** Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 2010;362:239-252. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0903074>.
4. **Collins RT.** Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Circulation* 2013;127:2125-2134. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.000064>.
5. **Lacroix A, Pezet M, Capel A, Bonnet D, Hennequin M, Jacob MP, et al.** [Williams-Beuren syndrome: a multidisciplinary approach]. *Arch Pediatr* 2009;16:273-282. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2008.11.011>.
6. **Lacruz-Rengel MA, Cammarata-Scalisi F, Calle M, Peña-Avenida F, Peña-Meneses MK, Da Silva G, et al.** Síndrome de Williams-Beuren. Enfoque diagnóstico a través del fenotipo. *Avanc Biomed* 2015;4:64-68.
7. **Yuan SM.** Congenital heart defects in Williams syndrome. *Turk J Pediatr* 2017;59:225-232. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2017.03.001>.
8. **Morris CA, Mervis CB, Paciorkowski AP, Abdul-Rahman O, Dugan SL, Rope AF, et al.** 7q11.23 Duplication syndrome: Physical characteristics and natural history. *Am J Med Genet A* 2015;167a:2916-2935. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37340>.
9. **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. <https://doi.org/10.1007/s00246-008-9323-z>.
10. **Twite MD, Stenquist S, Ing RJ.** Williams syndrome. *Paediatr Anaesth* 2019;29:483-490. <https://doi.org/10.1111/pan.13620>.
11. **Kumar P, Abdelrahman K, Das B, Tp S, Dey AK.** Williams-Beuren syndrome: The role of cardiac CT in diagnosis. *Methodist Debaquey*

Cardiovasc J 2020;16:61-64. <https://doi.org/10.14797/mdcj-16-1-61>.

- 12. Levy-Shraga Y, Gothelf D, Pinchevski-Kadir S, Katz U, Modan-Moses D.** Endocrine manifestations in children with Williams-Beuren syndrome. *Acta Paediatr* 2018;107:678-684. <https://doi.org/10.1111/apa.14198>.
- 13. Kim YM, Cho JH, Kang E, Kim GH, Seo EJ, Lee BH, et al.** Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome. *Ann Paediatr Endocrinol Metab* 2016;21:15-20. <https://doi.org/10.6065/apem.2016.21.1.15>.
- 14. del Campo-Casanelles M, Perez-Jurado L.** Protocolo de seguimiento en el síndrome de Williams. *Protoc Diagn Ter Pediat* 2010;1:116-124.
- 15. Morris CA. Williams Syndrome. GeneReviews.** In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al, eds. Seattle (WA): University of Washington. [Updated 2017 Mar 23]; 1999. p. 1993-2021.
- 16. Antonell A, del Campo M, Flores R, Campuzano V, Pérez-Jurado LA.** Síndrome de Williams: aspectos clínicos y bases moleculares. *Rev Neurol* 2006;42:S69-S75. <https://doi.org/10.33588/rn.42S01.2005738>.
- 17. Hamosh A, McKusick VA.** Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). # 194050, Williams-Beuren syndrome. Maryland, USA: McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University School of Medicine; 2019. Acceso 25 de diciembre de 2020. Disponible en <https://omim.org/entry/194050>.