



Guía Clínica para el Síndrome de Williams (SW) o William-Beuren

El primer paciente descrito con síndrome de Williams fue presentado en una publicación del Dr. Guido Fanconi en 1952. El citado paciente presentaba una elevación de los niveles sanguíneos de calcio de causa desconocida (hipercalcemia idiopática) y un estrechamiento de la arteria aorta ascendente (estenosis aórtica supravalvular), además de rasgos faciales característicos. Desde la primera observación transcurrió una década hasta que dos pediatras, el neozelandés Williams y el alemán Beuren, delinearon el síndrome y describieron sus principales características, que incluyen fundamentalmente: 1) rasgos faciales típicos, 2) retraso del desarrollo psicomotor con un perfil neurocognitivo determinado, 3) afectación cardiovascular y 4) posible existencia de hipercalcemia transitoria en la infancia. Por ese motivo, el síndrome se identifica con el nombre de estos dos autores o simplemente con el primero de ellos.

Epidemiología

El SW es una enfermedad genética relativamente rara o poco frecuente. Su incidencia al nacimiento se estima alrededor de 1 cada 7.500 recién nacidos. Casi todos los casos son esporádicos, aunque se han documentado varios casos familiares con transmisión vertical de padres afectados a hijos también afectados (autosómica dominante).

Cuadro clínico

Aspectos somáticos

Las características faciales del SW permiten el diagnóstico clínico correcto de los pacientes por parte de médicos con experiencia, aunque pueden ser difíciles de reconocer en las primeras semanas o meses de vida.

Rasgos faciales

Las características faciales principales son el estrechamiento de la frente, el epicanto (presencia de un pliegue cutáneo marcado en la comisura palpebral interna), la región periorbital prominente, la esotropía o estrabismo latente o manifiesto (desviación confluyente de un ojo), el iris con un patrón estrellado, la nariz corta y antevertida con raíz nasal aplanada, el filtro (región desde la base de la nariz al labio superior) alargado, los mofletes prominentes y algo caídos, los labios prominentes y el mentón relativamente pequeño.

Aparato Cardiovascular: Los defectos estructurales del corazón y vasos sanguíneos constituyen un rasgo clínico mayor del SW, siendo detectables en el 80% de los pacientes. Las malformaciones principales comprenden la estenosis aórtica supravalvular (presente en el 75% de los casos), la estenosis de las ramas pulmonares periféricas, la estenosis valvular aórtica, la válvula aórtica bicúspide, la coartación aórtica y el prolapso de la válvula mitral (10%). La tendencia a los estrechamientos vasculares no ocurre sólo en la aorta sino que puede afectar a otras arterias, incluso las cerebrales, y producir hipertensión arterial que ocurre en el 50% de los



casos. En algunos casos, la estenosis de la arteria renal contribuye a una mayor hipertensión y problemas renales.

Aparato músculo esquelético: Suelen manifestar laxitud articular así como una disminución del tono y fuerza muscular. Con el tiempo se pueden desarrollar alteraciones de la curva fisiológica de la columna vertebral como escoliosis, cifosis y lordosis. En algunos pacientes aparecen contracturas en las articulaciones inferiores. Es típica una actitud postural con los hombros caídos, las rodillas semiflexionadas y una cierta actitud cifótica.

Aparato auditivo: Los pabellones auriculares no muestran características significativas. Suelen presentar un aumento de la sensibilidad a los sonidos. Se manifiesta por disminución del umbral en que determinados sonidos se viven como molestos o dolorosos. Por tanto, más que hiperacusia como se menciona en la literatura, se trata de una algiacusia para determinados sonidos. También son relativamente frecuentes las infecciones recurrentes del oído medio en la infancia.

Piel: El cutis es fino y algo laxo, con tendencia a presentar signos de envejecimiento algo más precozmente. Es común que presenten hernias en la región inguinal o umbilical. Pueden tener también canas prematuras.

Aparato Genitourinario: Existen problemas renales y de vejiga urinaria heterogéneos y relativamente comunes. Puede haber una tendencia al acumulo de calcio (nefrocalcinosis) y, a veces, anomalías renales mal formativas. Con frecuencia existe una mala función de la vejiga que se asocia a urgencia en la micción, falta de control nocturno de la misma (enuresis nocturna), posibilidad de que se formen divertículos y cierta susceptibilidad a infecciones urinarias.

Retraso de crecimiento y sistema endocrino: El retraso de crecimiento es de origen prenatal (nacen habitualmente con peso y talla algo reducidos) y suelen alcanzar una talla como adultos 10-15 cm inferior a la talla diana para cada familia, en parte también por una pubertad algo adelantada y un brote de crecimiento puberal pequeño. Por tanto, hay un patrón de crecimiento específico del SW por lo que es importante el control del crecimiento de las personas con SW con tablas adecuadas. La hipercalcemia sólo se detecta en un porcentaje bajo de casos y suele desaparecer a partir de los dos años. También se ha detectado una mayor incidencia de hipotiroidismo en las personas con SW, lo que hay que vigilar.

Aparato Digestivo: En los primeros meses de vida es frecuente la existencia de problemas alimentarios y complicaciones gastrointestinales, incluyendo el reflujo gastro-esofágico, que pueden contribuir al retraso de crecimiento. Es muy frecuente el estreñimiento, que puede causar problemas perianales y prolapso rectal. En algunos casos puede haber una enfermedad celíaca asociada, aunque muchas veces es subclínica.



Aspectos neurológicos y conductuales

Desarrollo psicomotor: El retraso en la adquisición de habilidades motoras y del lenguaje, aunque variable, forma parte del cuadro clínico del SW. En los primeros años suelen manifestar especialmente problemas de equilibrio, de la coordinación del movimiento y de la orientación espacial, tanto objetivos como subjetivos. Presentan dificultad para valorar la distancia y la dirección, lo que afecta la psicomotricidad global y de las manualidades finas. Los niños son algo hiperactivos aunque estos síntomas tienden a mejorar con la edad.

Su personalidad y comportamiento habitual vienen caracterizados por la afectuosidad y gran sociabilidad. Tienen algunas dificultades de relación con otros niños y presentan propensión a relacionarse con adultos. Su carácter es algo frágil, sobre todo en los primeros años. En la adolescencia manifiestan más problemas de relación y pueden presentar trastornos del sueño. Su comportamiento es muy extrovertido asociado a una gran sensibilidad y también a una fácil perturbabilidad. Es frecuente que presenten diversas fobias simples. Debido a estas características, es recomendable el apoyo psicológico reforzando la autoestima.

Patrón cognitivo, comunicativo y del lenguaje.

Los aspectos cognitivos se caracterizan por un retraso variable, normalmente en el rango de la discapacidad intelectual moderado a ligero, con un cociente de inteligencia (CI) medio en torno a 60 (normal 80-120). El retraso del lenguaje inicial tiende a recuperarse a los 3 o 4 años y adquieren un lenguaje relativamente adecuado, con buena expresividad pero algo deficiente en contenidos. El CI verbal casi siempre es mayor que el CI manipulativo.

Las personas con SW tienen capacidad de aprendizaje y debe intervenir con apoyos educativos, cognitivos y lingüísticos. Tienen una buena memoria, sobre todo auditiva, aunque su capacidad de concentración es escasa y requieren un control y apoyo continuo.

Genética

En la mayor parte de los casos, el paciente es la única persona afectada de la familia (casos esporádicos). En circunstancias excepcionales, el síndrome se ha presentado en familias porque una persona afectada se lo ha transmitido a su hijo o hija. Este modo de transmisión se denomina autosómico (porque el rasgo está en un cromosoma no sexual o autosoma) dominante (porque aunque el otro cromosoma sea normal se manifiesta el cuadro clínico). El riesgo de transmisión de una persona afectada a sus hijos es del 50%. Es decir, la mitad de sus hijos heredarían la enfermedad, de una manera aleatoria (como la posibilidad de que salga cara o cruz en una moneda) e independiente de cual sea el sexo.

La enfermedad está causada por una pérdida de material genético (deleción heterocigoto) en el cromosoma 7, en la región 7q11.23. La región que se delecciona en la mayoría de los casos (90%) contiene 1'55 Mb de secuencia (algo más de millón y medio de nucleótidos) y codifica para 26-28 genes. Un 8% de casos tienen una deleción algo mayor, 1'81 Mb, aunque los genes funcionales incluidos siguen siendo 28. Sólo el 2-3% de las personas con rasgos de SW presentan una deleción atípica y en la mayoría de los casos se asocia a un cuadro clínico algo



diferente, bien más leve en el caso de deleciones menores o más severo en el caso de deleciones mayores.

El mecanismo de producción de la deleción viene precedido por un apareamiento erróneo de unas regiones repetidas (duplicaciones segmentarias) que flanquean la región crítica en el cromosoma 7. Ocurre durante la división celular que da lugar al espermatozoide en el varón o al óvulo en la mujer (meiosis), por lo tanto, la deleción está ya en el cigoto y luego se mantiene en todas las células del organismo que derivan de la primera. El entrecruzamiento (intercambio de material genético) que suele ocurrir normalmente entre dos cromosomas homólogos (los dos 7 en este caso), puede acontecer de una manera desigual cuando hay mal alineamiento de las secuencias, resultando en una rotura con pérdida del fragmento (deleción) localizado entre las duplicaciones segmentarias en el cromosoma resultante que va al óvulo o espermatozoide. En algunos casos, el problema de alineamiento anormal ocurre en un solo cromosoma 7 (en lugar de entre ambos cromosomas) con el mismo resultado. Estos reordenamientos se producen con igual frecuencia en padres o madres.

Las duplicaciones segmentarias que predisponen a los reordenamientos existen en todos los seres humanos y son un producto de la evolución normal del genoma. No obstante, algunas personas presentan variantes cromosómicas en la región 7q11.23. La variante más frecuente (25% de padres transmisores) es una inversión de todo el intervalo (unos 2Mb) comprendido entre las duplicaciones segmentarias externas. Otra variante (5% de padres transmisores) es la existencia de deleciones en las duplicaciones segmentarias de la región. Ninguna de estas variantes afecta por tanto a genes ni se asocia a problemas conocidos. Sin embargo, parece que su existencia en portadores supone un factor de riesgo adicional a que se produzca la deleción en los espermatozoides u óvulos que dicha persona produzca. Este riesgo de recurrencia (u ocurrencia) algo mayor todavía se debe establecer con precisión, aunque los datos epidemiológicos existentes y los hallazgos moleculares permiten estimar que no es muy elevado, probablemente en el rango de 1 cada 1.000 gestaciones. No parece por tanto que la detección de estas variantes vaya a modificar el asesoramiento genético.

Asesoramiento genético

La probabilidad de recurrencia del SW en gestaciones sucesivas de padres normales, o de otros miembros de la familia es muy baja. El riesgo es quizá el mismo que la incidencia de la enfermedad en la población, 1 cada 7.500 recién nacidos. Esto estaría si se documenta mecanismo intercromosómico). Sin embargo, por la posibilidad que la mutación haya ocurrido en una mitosis previa a la meiosis (mecanismo intracromosómico) y haya mosaicismo germinal, se suele dar un riesgo de recurrencia tras el caso índice de hasta un 1%. Las personas con SW presentan un riesgo de transmitirles la deleción y por lo tanto la enfermedad, al 50% de sus hijos.



Correlaciones entre genes y fenotipos

A pesar de los indudables avances en el conocimiento de los genes delecionados y su función, de momento, establecer con certeza la contribución de cada gen a las características clínicas del síndrome. En parte, esto es debido a que la pérdida de varios genes tiene efectos aditivos y no es fácil definir funciones de manera simplista. La única excepción es el gen *ELN*, cuya presencia en hemigiosis (delecionado) se sabe que es responsable de los problemas cardiovasculares, de algunos rasgos faciales y otros problemas del tejido conectivo que pueden ocurrir como las hernias, los divertículos en el intestino y vejiga, y la voz de tonalidad algo ronca.

El perfil de comportamiento característico y el retraso psicomotor no se deben a la deleción de *ELN* sino a otros genes. Las mejores pistas sobre la contribución de cada gen se han establecido mediante correlaciones entre el genotipo (la lesión específica del ADN) y el fenotipo (cuadro clínico individual) en pacientes con deleciones atípicas. También se ha creado modelos animales en los que se ha inactivado alguno de los genes que se delecionan en las personas con SW. Estos estudios sugieren que probablemente se requiere la afectación simultánea de más de un gen (mediante deleción) para que se produzca el cuadro y los genes más importantes para la función neurocognitiva afectada en las personas con SW y los rasgos craneofaciales se deben encontrar al final del intervalo, siendo quizás *GTF2I*, *GTF2IRD1* y *CYLN2*. También *LIMK1* puede contribuir el parte a los problemas de integración visual-motora de las personas con SW.

Recientemente se ha encontrado una asociación muy significativa entre la pérdida de una copia del gen *NCF1* y la protección contra el desarrollo de hipertensión arterial en personas con SW. Dado que *NCF1* codifica una de las subunidades de la enzima NADPH implicada en la generación de radicales libres de oxígeno en respuesta al estrés oxidativo, es probable que el mecanismo patogénico de la hipertensión en el SW esté mediado por el estrés oxidativo crónico en respuesta a una activación mayor del sistema renina-angiotensina secundaria a la rigidez de la pared vascular existente por la disminución de elastina y fibras elásticas. Estos datos sugieren que tratamientos bloqueadores de la activación de NADPH o sus efectos podrían tener utilidad para prevenir el desarrollo de hipertensión en el SW.

Diagnóstico

Aunque el diagnóstico clínico sea muy evidente en algunos casos, siempre es conveniente la confirmación de la existencia de una deleción por métodos moleculares. Ello permite la reafirmación diagnóstica y un seguimiento y asesoramiento genético apropiado.

El método más convencional es FISH, con sondas de la región crítica (comercial que contiene *ELN* y *LIMK1*, otras no comerciales derivadas de BACs de la región), pero existen métodos alternativos como el uso de la técnica MLPA (multiple ligation probe amplification) para la que existen kits comerciales, la PCR cuantitativa (diversos amplicones de la región), o los microsatélites (precisa muestras de ambos padres).



Mediante diversos estudios, se puede determinar el tamaño exacto de la delección, el origen parental y la existencia o no de alelos atípicos en los progenitores (inversiones o delecciones de duplicaciones segmentarias). Aunque son muy relevantes para investigación y pueden contribuir a un mejor conocimiento de las causas de la enfermedad, todavía estos estudios adicionales no tienen una utilidad clínica inmediata demostrada. Están claramente indicados en todos los casos de presentación atípica.

Protocolo de seguimiento e intervención

El SW es una enfermedad que puede asociar complicaciones en diferentes órganos, algunas lentamente evolutivas. Por ese motivo, es indispensable conocer la expresión clínica y su historia natural al objeto de prevenir las complicaciones e intervenir a tiempo con tratamientos específicos.

Estudios al diagnóstico

Cuando se sospecha el diagnóstico de SW por primera vez, es necesario realizar una serie de exploraciones médicas y estudios complementarios según el esquema que se indica.

- Examen clínico y neurológico
- Valoración auxológica (crecimiento y otras mediciones antropométricas). Utilizar curvas específicas de la población con SW.
- Examen cardiológico, incluyendo valoración clínica, medida de la tensión arterial en las cuatro extremidades y exploración mediante ecocardiografía-Doppler
- Examen oftalmológico (por si existe estrabismo o defectos de refracción)
- Estudio del metabolismo del calcio (en sangre y orina). Determinación del cociente Ca/Cr en orina.
- Estudio de la función renal (sangre y orina). Ecografía renal y de vías urinarias.
- Estudio de la función tiroidea
- Valoración neuropsicológica multidisciplinaria. Desarrollo psicomotor, capacidad cognitiva, habilidades sociales y lenguaje
- Estudio molecular para detectar la existencia de una delección en 7q11.23.

La visita para los resultados de estas exploraciones es recomendable que se realice con un especialista de genética que informe a los padres sobre la enfermedad, su carácter genético pero esporádico, el despreciable riesgo de recurrencia en otros hijos, su historia natural, y se inicie un programa asistencial y de apoyo educativo y psicológico para el paciente. Puede ser muy útil que los padres contacten con asociaciones de apoyo nacionales (www.sindromewilliams.org) e internacionales (www.wsf.org) como fuente adicional de apoyo e información.

Momento de intervención

Tratándose de una condición sistémica que afecta a diversos órganos y aparatos, es necesario que el paciente sea evaluado por varios especialistas para garantizar la asistencia y tratamiento óptimo de las posibles complicaciones. Obviamente, es preferible que se realice en consultas multidisciplinarias con participación simultánea de dichos especialistas al objeto de minimizar



el número de visitas hospitalarias y pruebas médicas. Se ha establecido una guía para el mejor control de las personas con SW en la que se establece un calendario indicativo de las distintas exploraciones que se deben realizar como control general, el cual deberá luego adaptarse a cada individuo. El protocolo asistencial recomendado es el siguiente:

Esquema de intervención médica

0-1 año

En ese periodo debe realizarse alguna valoración clínica, según el esquema indicado:

- Examen clínico completo
- Valoración del crecimiento y estado nutricional en relación a las tablas de referencia para el SW
- Exclusión de problemas gastrointestinales (reflujo esofágico, malabsorción)
- Exclusión de hernias inguinales
- Valoración del desarrollo psicomotor
- Visitas cardiológicas con toma de pulsos y tensión arterial en extremidades, visita oftalmológica.
- Examen oftalmológico y auditivo
- Exploraciones analíticas que no hayan realizado al diagnóstico o den resultados alterados
- Puede precisarse un estudio analítico para descartar enfermedad celiaca
- Tratar o prevenir el estreñimiento con dieta rica en fibra
- Recomendar la no utilización de suplementos que contengan vitamina D
- Iniciar un programa de estimulación y seguimiento

Otras intervenciones

- Apoyo psicológico a la familia.

2-5 años

En ese periodo debe realizarse alguna valoración clínica, según el esquema indicado:

- Examen clínico anual
- Valoración del crecimiento y estado nutricional en relación a las tablas de referencia para el SW
- Exclusión de la presencia de prolapso rectal
- Visita cardiológica anual y medición de tensión arterial.
- Examen oftalmológico y auditivo
- Valoración de posibles contracturas articulares que precisen fisioterapia. Visita ortopédica si hay alteraciones articulares
- 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. Determinación del cociente Ca/Cr en orina cada dos años
- Puede precisarse un estudio analítico para descartar enfermedad celiaca y puede valorarse un nuevo estudio de la función tiroidea
- Tratar o prevenir el estreñimiento con dieta rica en fibra



- Valoración del desarrollo psicomotor con CI, 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 visuoespaciales.

-

Otras intervenciones

- Apoyo psicológico a la familia

6-18 años

En ese periodo debe realizarse alguna valoración clínica, según el esquema indicado:

- Examen clínico anual completo con toma de pulsos y tensión arterial en extremidades
- Valoración del crecimiento (tablas específicas) y desarrollo psicomotor
- Visita odonto-estomatológica a los 8 años y luego seguimiento según requiera
- Visita cardiológica de revisión (periodicidad dependiendo de lesión, cada año o dos años).
- Examen oftalmológico y auditivo anual.
- Visita ortopédica si hay alteraciones de columna.
- Se debe repetir el estudio de la función renal y del metabolismo del calcio cada 4 años, o antes si se desarrollan síntomas.
- Mantener un programa de estimulación y seguimiento. Ayuda a la escolarización y a orientar refuerzo educativo.

Otras intervenciones

- Apoyo psicológico a la persona y a su familia. Asesoramiento sobre posibles problemas posibles de conducta, temperamento, interacción con compañeros
- 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 dificulta el aprendizaje.
- Consulta con un anestesista en el momento que se pueda requerir cirugía (cardiaca, de hernias u otra). Se puede precisar monitorización por anestesista en otro momento si hay sospecha de disfunción cardiaca.

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.

>18 años

El seguimiento debe continuarse con controles similares en la vida adulta (anual o bianualmente), más dirigidos a los nuevos síntomas y complicaciones si se desarrollan:

- Examen clínico completo con toma de pulsos y tensión arterial en extremidades anual o cada dos años
- Visita odonto-estomatológica según requiera
- Visita cardiológica de revisión (periodicidad dependiendo de lesión).
- Examen oftalmológico ocasional.
- Visita ortopédica si hay alteraciones de columna.
- Se puede repetir el estudio de la función renal y del metabolismo del calcio cada 4 años.



- Se debe mantener un programa de estimulación y seguimiento. Ayuda a la integración social y laboral.
- Apoyo psicológico a la persona y a su familia. Valoración psicológica o psiquiátrica si hay problemas serios.

Desde el momento del diagnóstico y de manera mantenida, es importante que las personas con SW participen con adecuada periodicidad en actividades estimulantes dirigidas tanto a compensar en parte sus debilidades, como a reforzar sus habilidades y a normalizar su integración social. Además de actividades físicas, como natación y cualquier otro deporte individual o colectivo, otro tipo de actividades lúdico-formativas, como las relacionadas con la música y otras son muy recomendables.

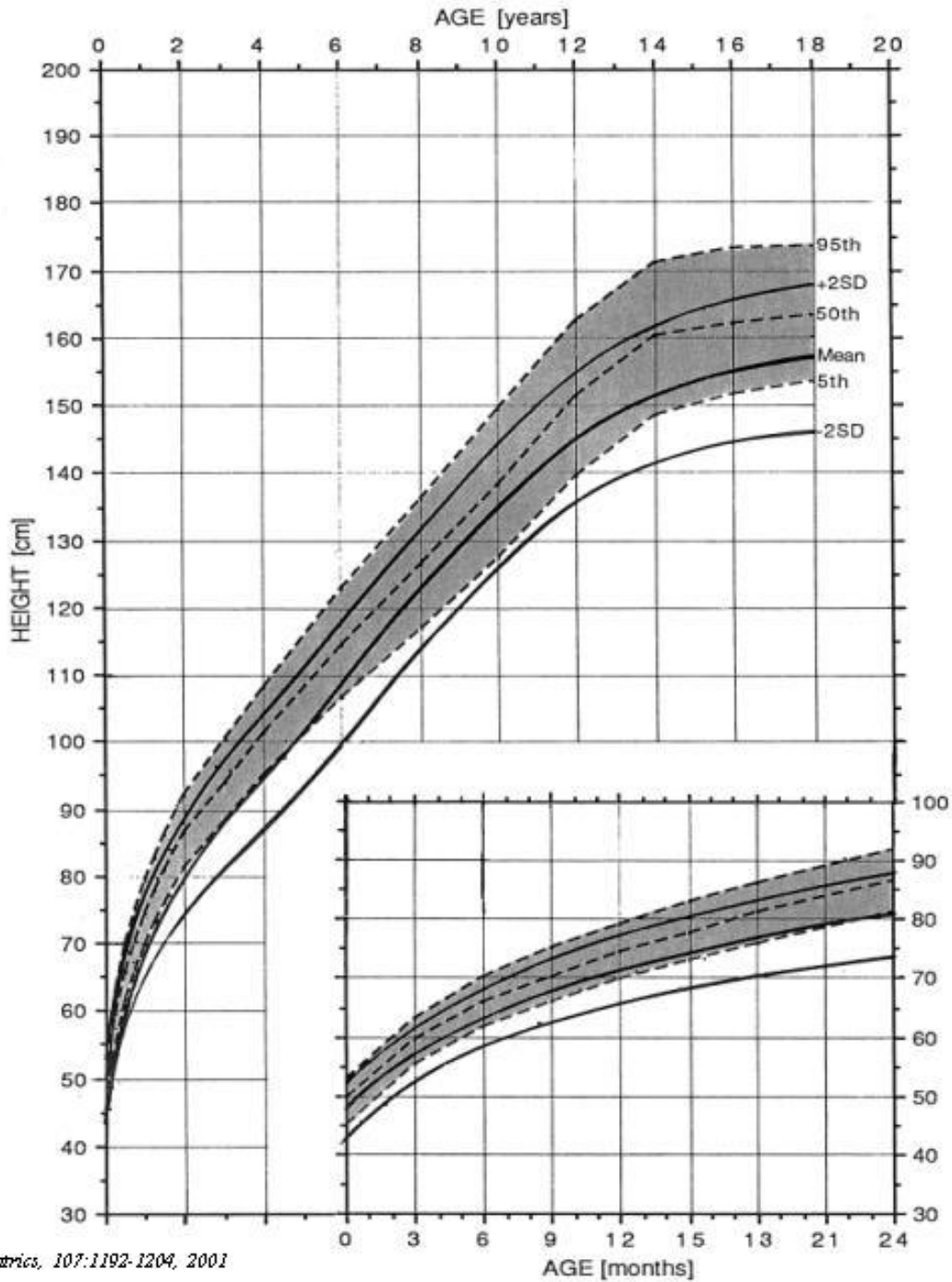


Tablas de control auxológico, obtenidas de las referencias citadas:



SW: Talla

Nombre:
Fecha de nacimiento:
Historia:

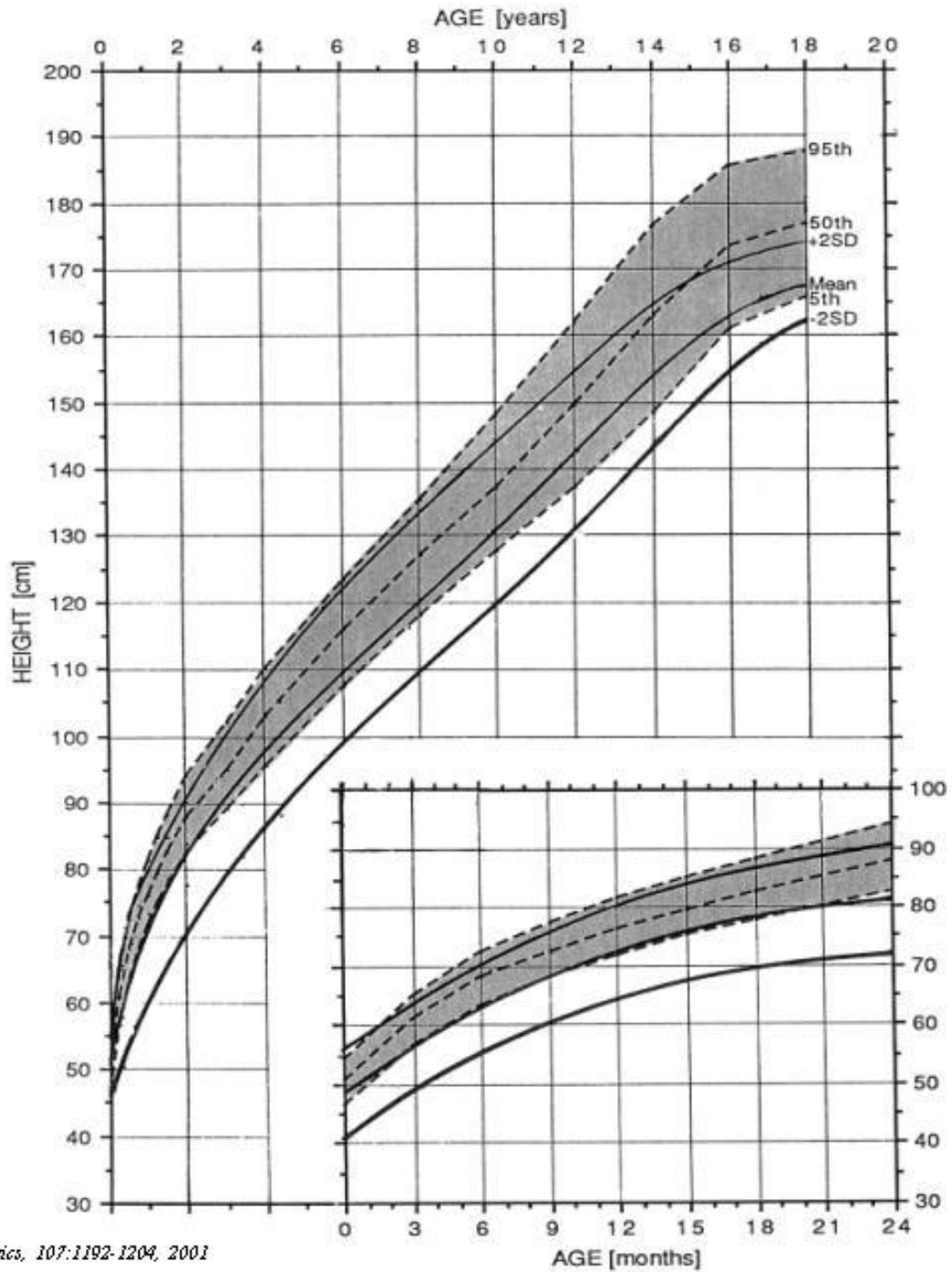


Pediatrics, 107:1192-1204, 2001



SW: Talla

Nombre:
Fecha de nacimiento:
Historia:

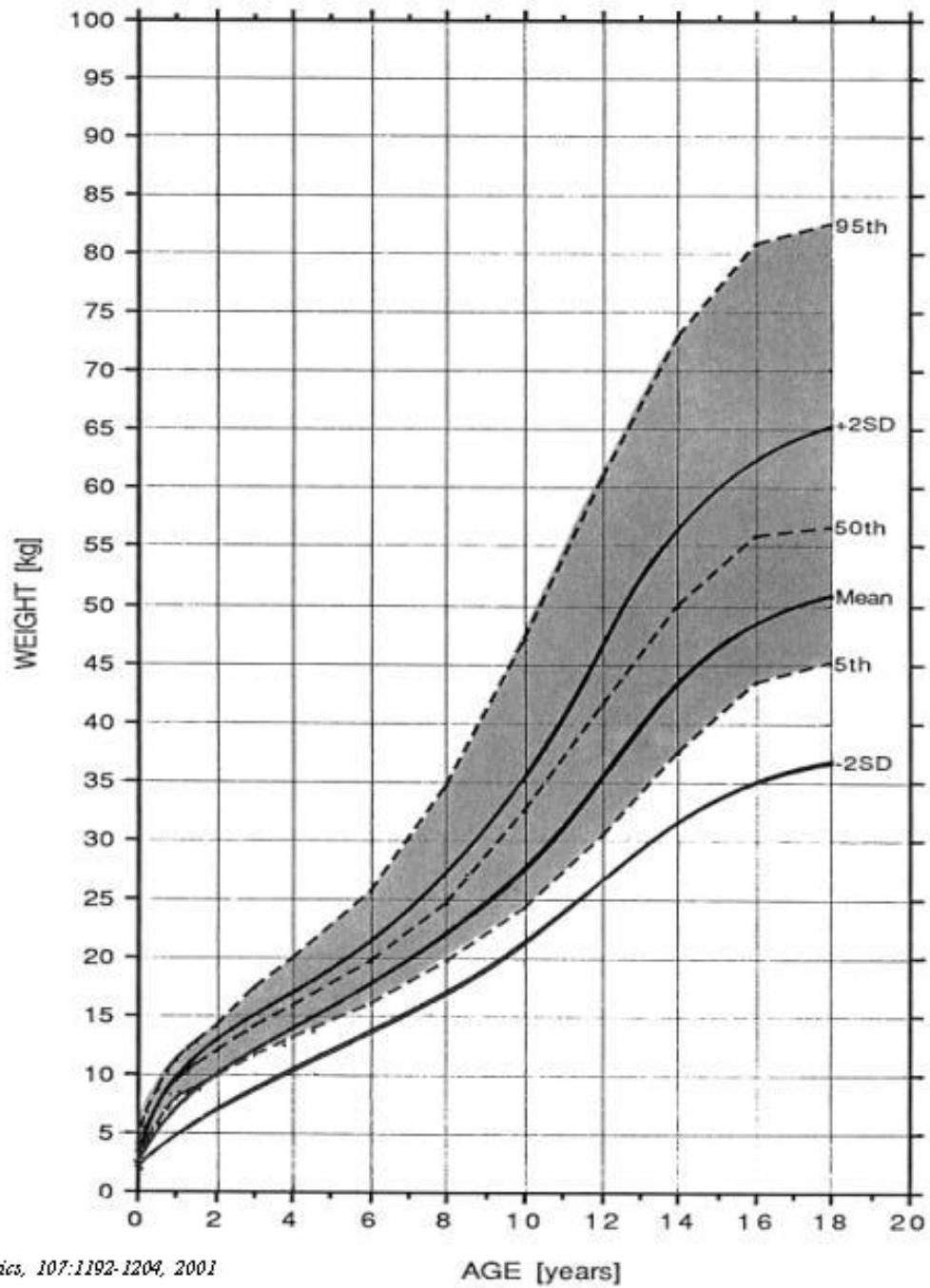


Pediatrics, 107:1192-1204, 2001



SW: Peso

Nombre:
Fecha de nacimiento:
Historia:

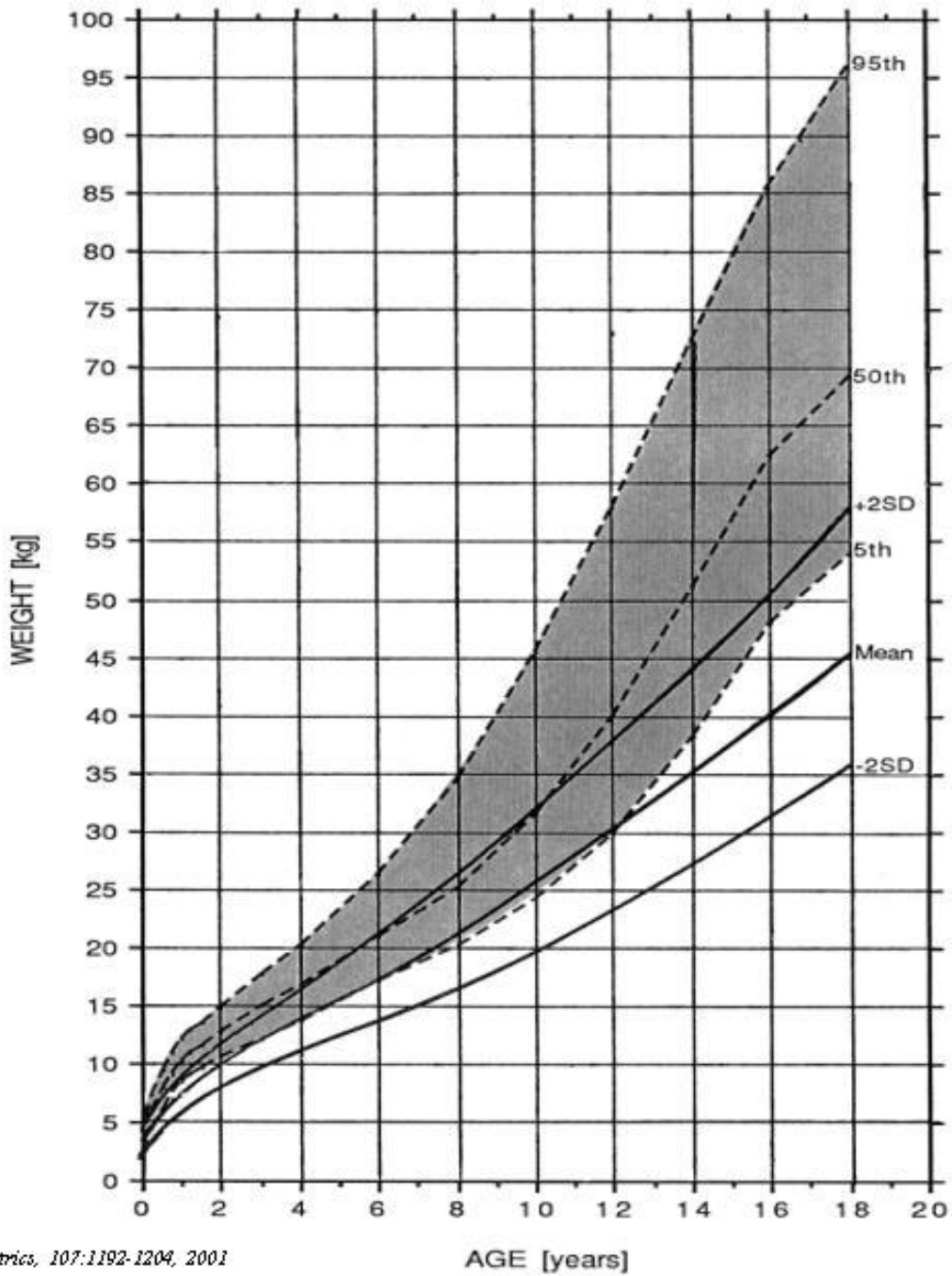


Pediatrics, 107:1192-1204, 2001



SW: Peso

Nombre:
Fecha de nacimiento:
Historia:

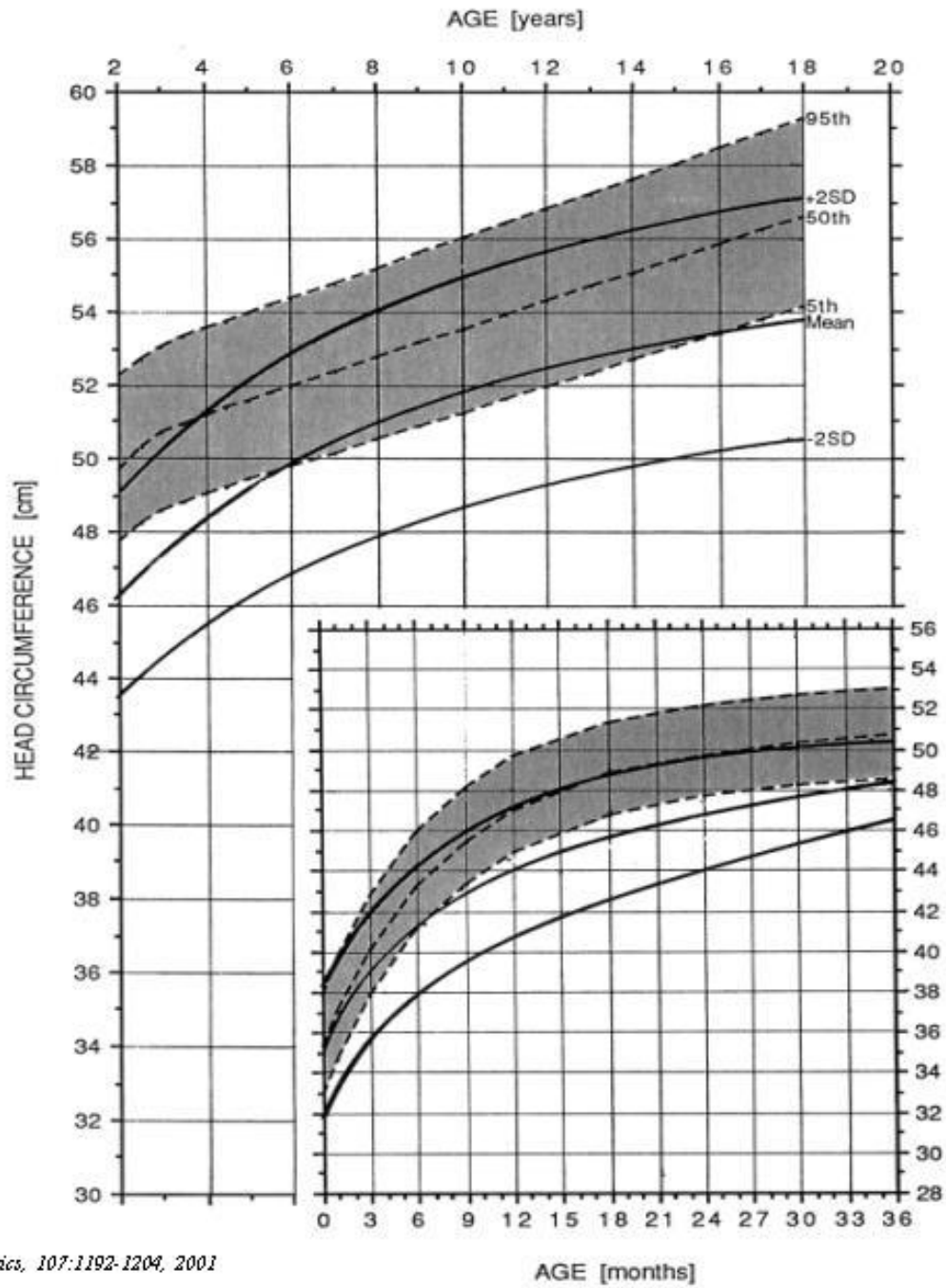


Pediatrics, 107:1192-1204, 2001



SW: PC

Nombre:
Fecha de nacimiento:
Historia:

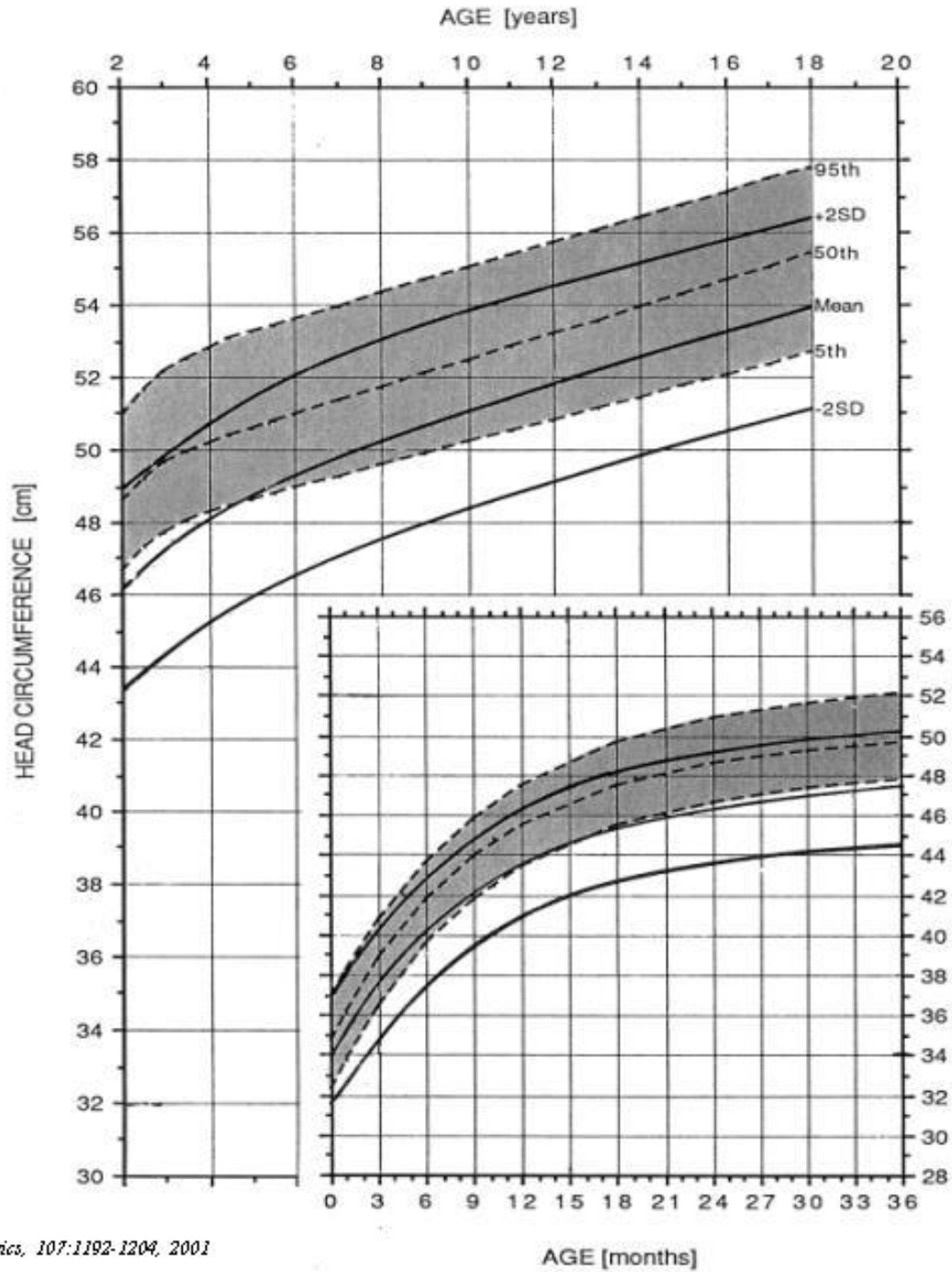


Pediatrics, 107:1192-1204, 2001



SW: PC

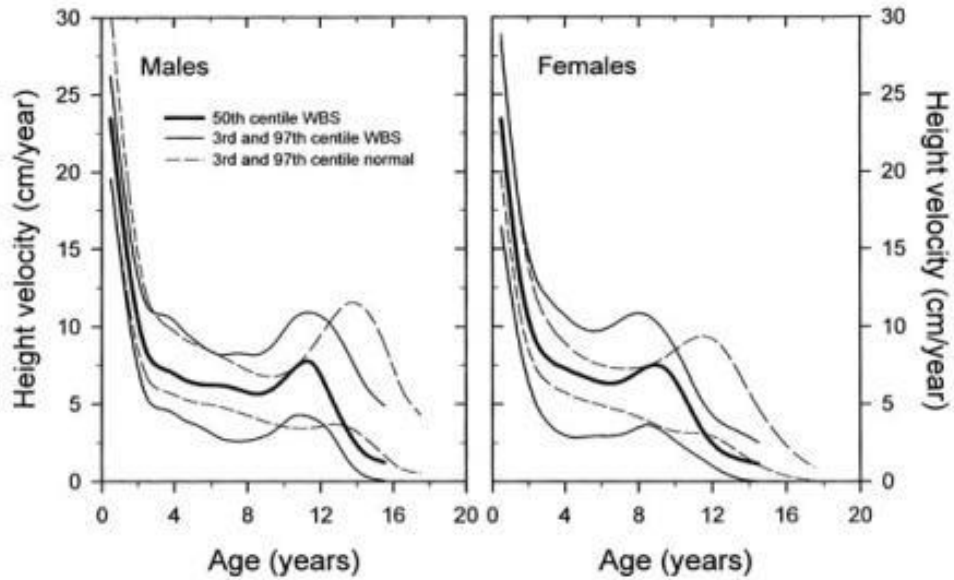
Nombre:
Fecha de nacimiento:
Historia:



Pediatrics, 107:1192-1204, 2001



SW: Velocidad de crecimiento (VC)



SW: Edad ósea vs VC

