

# CASO CLÍNICO

## SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN: A PROPÓSITO DE UN CASO.

*Luisana Ruíz-Morales<sup>1</sup>, Marcos M. Lima-Martínez<sup>2</sup>, Beatriz Quijada<sup>1</sup>, Miguel A. Aguirre-Urdaneta<sup>3,4</sup>.*

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida – Venezuela. <sup>2</sup>Departamento de Ciencias Fisiológicas, Universidad de Oriente, Núcleo Bolívar, Ciudad Bolívar – Venezuela. <sup>3</sup>Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida – Venezuela. <sup>4</sup>Centro de Investigaciones Endocrino-Metabólicas Dr. Félix Gómez, Universidad del Zulia, Maracaibo – Venezuela.

Rev Venez Endocrinol Metab 2013; 11(1): 26-30

### RESUMEN

**Objetivo:** El objetivo es dar a conocer un caso de Síndrome de Williams-Beuren (SWB).

**Caso Clínico:** Lactante mayor, masculino de 1 año de edad, quien es remitido a la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes por presentar hipotonía y retraso en el desarrollo psicomotor. El examen físico reveló peso de 8,300 Kg (P10), talla de 75 cm (P50), potencial genético de talla de 176±10 cm. Normocéfalo, con dismorfia facial caracterizada por frente amplia, nariz corta y ancha, leve oblicuidad palpebral y epicántica, iris marrón estrellado, filtrum largo, mandíbula pequeña, labios prominentes y probable microdoncia. Además, se auscultó soplo sistólico eyectivo en foco pulmonar y el examen neurológico evidenció hipotonía troncal, leve y armónica, así como déficit de atención. El ultrasonido de tiroides reportó leve hipoplasia de la glándula, y el perfil tiroideo fue compatible con un hipotiroidismo subclínico. El estudio hemodinámico demostró la presencia de estenosis múltiple de arterias pulmonares y de ramas periféricas.

**Conclusiones:** El paciente fue diagnosticado con SWB debido a la coexistencia de estenosis múltiple de arterias pulmonares y de ramas periféricas así como a las características faciales propias de este trastorno. Se estima que la frecuencia de este síndrome es de 1 por cada 7.500 nacidos vivos, pudiendo ser de aparición esporádica y ocurre por delección en 7q11.23. El hipotiroidismo subclínico constituye una de las alteraciones endocrinológicas más frecuentemente encontradas en estos pacientes y se asocia a hipoplasia de la glándula tiroides.

**Palabras Clave:** síndrome de Williams-Beuren. Hipotiroidismo. Estenosis pulmonar.

### ABSTRACT

**Objective:** To divulge a case of Williams-Beuren Syndrome (WBS).

**Clinical case:** Toddler, male, 1-year old, referred to the Endocrinology Unit of the Mérida, Venezuela Los Andes University Hospital for presenting hypotonia and psychomotor retardation. At clinical examination he exhibited: weight: 8.3 kg (P10); height: 75 cm (P50); size genetic potential: 176±10 cm; normocephalic, with facial dysmorphism characterized by broad forehead, short and wide nasal bridge, slight palpebral and epicanthic obliquity, brown starry iris, long philtrum, small jaw, bulging lips and probable microdontism. Systolic ejection murmur in pulmonic root. Neurological examination evinced slight and harmonic truncal hypotonia and attention deficit. Ultrasound reported mild thyroid hypoplasia, thyroid profile being compatible with subclinical hypothyroidism. Hemodynamic monitoring confirmed multiple stenosis of pulmonary arteries and peripheral branches.

**Conclusion:** Patient was diagnosed with WBS because of main branch and peripheral pulmonary artery stenosis concurrent with facial demeanor typical of this disorder. Its occurrence, likely sporadic and due to 7q11.23 deletion, attends one in 7500 live births. Subclinical hypothyroidism, associated to thyroid hypoplasia, is one of the most frequent endocrinological alterations found in these patients.

**Key words:** Williams-Beuren Syndrome. Hypothyroidism. Pulmonary stenosis.

---

Artículo recibido en: Noviembre 2012 . Aceptado para publicación en: Enero 2013.

Dirigir correspondencia a: Dr. Marcos M. Lima-Martínez ; Email: marcoslimamedical@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Williams-Beuren (SWB) es un desorden multisistémico caracterizado por retraso mental, dismorfia facial (fascie de duende) y enfermedad cardiovascular, pudiendo además acompañarse de alteraciones endocrinológicas como hipercalcemia, diabetes mellitus o hipotiroidismo subclínico<sup>1</sup>. Esta patología fue descrita en el año 1961 por Williams y cols.<sup>2</sup> quienes publicaron el hallazgo infrecuente de cuatro pacientes con estenosis supra valvular aórtica, retraso mental y características faciales peculiares. Un año después, Beuren y cols.<sup>3</sup> describieron un síndrome similar pero con la adición de estenosis de la arteria pulmonar y anomalías dentales. Posteriormente, en el año 1963 Black y Bonham-Carter<sup>4</sup> concluyeron que los casos presentados tanto por el grupo de Williams como por el grupo de Beuren correspondían a la misma entidad nosológica debido a las similitudes faciales presentes en los pacientes reportados.

Se estima que la frecuencia del SWB es de 1 por cada 7.500 nacidos vivos<sup>5</sup>, y es causado por una deleción hemicigota en el cromosoma 7q11.23, el cual contiene aproximadamente 28 genes, entre ellos el gen de la elastina (ELN)<sup>1</sup>. Se transmite de forma dominante, siendo la mayoría de los casos esporádicos, pero ocasionalmente se ha observado transmisión de la enfermedad por parte de un progenitor afectado<sup>1,6</sup>.

Presentamos el caso de un lactante mayor de 1 año de edad, quien cursa con SWB e hipotiroidismo subclínico.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de lactante mayor, masculino de 1 año de edad, natural y procedente de Tóvar, Estado Mérida, quien es remitido a la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes por presentar hipotonía y retraso en el desarrollo psicomotor.

Es producto de padres no consanguíneos y sin antecedentes patológicos de importancia; I gesta, embarazo a término, controlado, sin complica-

ciones. Obtenido por parto eutócico simple con un peso al nacer de 2,300 Kg y talla de 46 cm. Recibió lactancia materna exclusiva por 15 días, luego alimentación mixta con fórmula de inicio. Ablactación a los 6 meses con jugos y actualmente incorporado a la dieta familiar.

En cuanto al desarrollo psicomotor destaca sostén cefálico a los 8 meses y para el momento de la evaluación se sentaba con ayuda y no gateaba.

El examen físico reveló peso de 8,300 Kg (P10), talla de 75 cm (P50), potencial genético de talla de 176±10 cm. **Normocéfalo, con dismorfia facial** caracterizada por frente amplia, nariz corta y ancha, leve oblicuidad palpebral y epicántica, iris marrón estrellado, estrabismo, filtrum largo, micrognatia, labios prominentes y probable microdoncia (figura 1). El examen cardiovascular evidenció ápex palpable en IV espacio intercostal con línea medioclavicular, ruidos cardíacos, rítmicos, regulares con soplo sistólico de eyección en foco pulmonar, y al examen neurológico se corroboró la presencia de hipotonía troncal, leve y armónica, así como déficit de atención. No se encontraron alteraciones en el resto de órganos y sistemas.



**Figura 1.** Vista anterior donde se observan las características faciales descritas en el texto

Los exámenes paraclínicos de hematología completa y química sanguínea se encontraban sin alteraciones. Se solicitó ultrasonido de tiroides que reportó leve hipoplasia de la glándula y el perfil tiroideo demostró una concentración plasmática de tirotrópina (TSH) de 7,34 mUI/mL (VN: 0,3-4,2) con una tiroxina libre de 0,99 ng/dL (VN: 0,8-2), con lo cual se realizó el diagnóstico de hipoti-

roidismo subclínico y se indicó tratamiento con 25 mcg de levotiroxina al día.

En base a los hallazgos auscultatorios, es remitido al servicio de Cardiología, donde se realizó catesterismo que evidenció estenosis múltiple de arterias pulmonares y de ramas periféricas.

## DISCUSIÓN

Las características principales del paciente que presentamos son dismorfia facial (fascie de duende) y estenosis múltiple de arterias pulmonares y de ramas periféricas lo cual ha sido descrito previamente y es compatible con el SWB. Este trastorno tiene una frecuencia de 1 por cada 7.500 nacidos vivos y es de origen genético<sup>5</sup>. Al respecto, Wang y cols.<sup>7</sup> analizaron 85 casos diagnosticados clínicamente de SWB, en los cuales demostraron que la delección en 7q11.23 es la responsable del 95% de los casos, siendo la mayoría de ellos esporádicos, tal como se encontró en nuestro paciente debido a la ausencia de antecedentes familiares patológicos.

Uno de los genes afectados en este síndrome es el gen ELN. En modelos animales, la mutación hemicigota de este gen causa una reducción cercana al 50% en la expresión de elastina pero sin provocar alteraciones vasculares<sup>8</sup>. Paradójicamente, los humanos son altamente sensibles a este fenómeno, de tal modo que la misma mutación en ELN causa un incremento de 2,5 veces en la producción de láminas elásticas y células musculares lisas que conllevan a un engrosamiento marcado de la pared arterial y genera un mayor riesgo de enfermedad vascular obstructiva<sup>8</sup>. En un estudio de seguimiento por 30 años realizado por Wessel y cols.<sup>9</sup> en 59 pacientes con SWB, encontraron la presencia de estenosis supraaórtica en 57 pacientes, estenosis de la arteria pulmonar y ramas periféricas en 49, hipoplasia de la aorta en 24 y coartación de la aorta en 4 sujetos, siendo la corrección de estos defectos de índole quirúrgico en la mayoría de los casos.

Un aspecto patognomónico del SWB son las características faciales de los pacientes, las cuales configuran la denominada "fascie de duende"; sin embargo, Burn<sup>10</sup> en el año 1986 consideró que

este término debía ser desechado, y describió las características faciales comúnmente encontradas que son frente amplia, oblicuidad palpebral, estrabismo, patrón estrellado del iris, puente nasal plano, labios y mejillas prominentes, filtrum largo, barbilla puntiaguda y boca ancha. Es interesante destacar que el patrón estrellado del iris se ha encontrado en estudios oftalmológicos en el 74% de los sujetos con SWB<sup>11</sup>. El origen de este hallazgo se desconoce, pero el mismo también se evidenció en nuestro paciente.

Los niños con SWB presentan retraso en la adquisición de las habilidades motoras y su coeficiente intelectual varía en un rango de 20 a 105 (en promedio 58)<sup>1,12</sup>. Las alteraciones cognitivas más frecuentes incluyen pobre integración visual-motora y déficit de atención como en el presente caso; sin embargo, se ha descrito que algunos elementos vinculados con el lenguaje pueden estar aumentados, como lo son el vocabulario, la memoria auditiva y el uso social del lenguaje<sup>1,12</sup>.

En un estudio realizado por Stagi y cols.<sup>13</sup> se evaluó la morfología y función tiroidea en 20 sujetos con SWB, con un rango de edad de 1,7 a 34,9 años. Se encontró que 25% de ellos presentaron una elevación de la TSH relacionada con hipoplasia de la glándula tiroidea, la cual se observó en el 70% de los pacientes (como en el presente caso). De igual forma, Selicorni y cols.<sup>14</sup> evaluaron a 95 pacientes con SWB, confirmando el hallazgo tanto de TSH elevada (37,9%) como de hipoplasia de la glándula tiroidea (74,7%). Además, este estudio demostró que la elevación de la TSH declina con la edad, lo cual sugiere que el tratamiento con levotiroxina en estos pacientes no es permanente.

Se destaca que la hipotonía observada en algunos pacientes con SWB no puede atribuirse al hipotiroidismo subclínico. Al respecto, Voit y cols.<sup>15</sup> estudiaron 6 sujetos con SWB con edades comprendidas entre 3 – 25 años, encontrando que 5 de ellos tenían evidencia de miopatía manifestada clínicamente como hipotonía. Las biopsias musculares demostraron el depósito de lípidos en 4 pacientes y cambios en el tamaño de las fibras musculares en 3 de ellos. Los análisis bioquímicos objetivaron deficiencia de carnitina en 3 de los 4

pacientes con evidencia morfológica de depósitos de lípidos, lo cual pareciera justificar el uso de suplementos con carnitina en esta población.

Por su parte, la hipercalcemia encontrada entre el 5 – 50% de los niños con SWB no fue objetivada en nuestro paciente, cuya concentración plasmática de calcio al momento de la evaluación fue de 10,5 mg/dL. La hipercalcemia comúnmente encontrada en el SWB es leve, con niveles de calcio sérico superiores a 11,5 mg/dL, sin embargo, los episodios de hipercalcemia pueden ser asintomáticos o incluso asociarse con síntomas inespecíficos como cólicos, irritabilidad, constipación o hipotonía<sup>1</sup>. Varios mecanismos se han propuesto para explicar este fenómeno, entre ellos el incremento en los niveles de vitamina D o la mayor sensibilidad a la acción de esta hormona<sup>16</sup>, así como un defecto en la síntesis y liberación de calcitonina<sup>17</sup>.

Otra endocrinopatía frecuentemente encontrada en los pacientes con SWB es la diabetes mellitus, cuya prevalencia es incluso mayor que la reportada en los indios Pima de Arizona<sup>1</sup>. En un estudio multisistémico de 20 adultos con SWB sometidos a prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), se encontró que 7 de ellos presentaban diabetes mellitus, 9 tenían intolerancia a la glucosa y solamente 2 tuvieron una tolerancia glucídica normal; los otros 2 pacientes ya habían sido previamente diagnosticados con diabetes mellitus por lo cual estaba contraindicada la PTOG<sup>18</sup>. La glucemia en ayuna de nuestro paciente fue de 92 mg/dL, sin embargo, la asociación frecuente entre estas dos entidades plantea la realización de exámenes en la adultez para evaluar la tolerancia glucosada en este paciente.

#### AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al Prof. Carlos Mota por su colaboración en la lectura y edición del manuscrito.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362: 239-252.
2. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311-1318.
3. Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and certain facial appearance. *Circulation* 1962; 26: 1235-1240.
4. Black JA, Bonham-Carter RE. Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcemia. *Lancet* 1963; 282: 745-749.
5. Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17: 269-271.
6. Martens MA, Wilson SJ, Reutens DC. Research review: Williams syndrome: a critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49: 576-608.
7. Wang MS, Schinzel A, Kotzot D, Balmer D, Casey R, Chodirker BN, Gyftodimou J, Petersen MB, Lopez-Rangel E, Robinson WP. Molecular and clinical correlation study of Williams-Beuren syndrome: no evidence of molecular factors in the deletion region or imprinting affecting clinical outcome. *Am J Med Genet* 1999; 86: 34-43.
8. Li DY, Faury G, Taylor DG, Davis EC, Boyle WA, Mecham RP, Stenzel P, Boak B, Keating MT. Novel arterial pathology in mice and humans hemizygous for elastin. *J Clin Invest* 1998; 102: 1783-1787.
9. Wessel A, Pankau R, Kececioglu D, Ruschewski W, Bursch JH. Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52: 297-301.
10. Burn J. Williams syndrome. *J Med Genet* 1986; 23: 389-395.
11. Winter M, Pankau R, Amm M, Gosch A, Wessel A. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet* 1996; 49: 28-31.
12. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, Stock AD, Leppert M, Keating MT. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature Genet* 1993; 5: 11-16.
13. Stagi S, Bindi G, Neri AS, Lapi E, Losi S, Jenuso R,

- Salti R, Chiarelli F. Thyroid function and morphology in patients affected by Williams syndrome. *ClinEndocrinol (Oxf)* 2005; 63: 456-460.
14. Selicorni A, Fratoni A, Pavesi MA, Bottigelli M, Arnaboldi E, Milani D. Thyroid anomalies in Williams syndrome: investigation of 95 patients. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 1098-1101.
15. Voit T, Kramer H, Thomas C, Wechsler W, Reichmann H, Lenard HG. Myopathy in Williams-Beuren syndrome. *Eur J Pediatr* 1991; 150: 521-526.
16. Garabedian M, Jacqz E, Guillozo H, Grimberg R, Guillot M, Gagnadoux M-F, Broyer M, Lenoir G, Balsan S. Elevated plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in infants with hypercalcemia and an elfin facies. *N Eng J Med* 1985; 312: 948-952.
17. Culler FL, Jones KL, Deftos LJ. Impaired calcitonin secretion in patients with Williams syndrome. *J Pediatr* 1985; 107: 720-723.
18. 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 A* 2004; 131: 255-264.