Síndrome de Williams: Un diagnóstico fenotípico*

Drs. Regina Moreno A.¹ e Yves Lacassie S.²

William's Syndrome

The diagnosis of Williams Syndrome was made on 4 patients with growth and psychomotor retardation, feeding difficulties during the first year of life, unusual personality, hoarse voice and elfin face.

Current literature shows that the etiology and pathogenesis of this syndrome are still uncertain. The diagnosis should be based on the mentioned phenotype specially in absence of hypercalcemia or supravalvular aortic stenosis. Treatment, prognosis and genetic counseling are briefly reviewed.

En 1961, Williams y cols.¹ describieron la asociación de facie peculiar y estenosis aórtica supravalvular en niños con retraso del crecimiento y retraso mental (RM). Black y cols., en 1963,² confirmaron esta asociación, destacando la similitud de la facie con la observada en la forma severa de hipercalcemia infantil idiopática descrita en 1951-1952.³⁻⁶ En 1966, en una exhaustiva revisión, Fraser y cols.⁷ describen 2 formas clínicas, moderada y severa, de hipercalcemia infantil, sugiriendo que el cuadro fenotípico característico podría corresponder al estado normocalcémico tardío de casos de hipercalcemia infantil severa.

Jones y Smith, en 1975,⁸ presentan una delimitación fenotípica más completa del hasta entonces denominado "Síndrome de hipercalcemia infantil, facie peculiar y estenosis aórtica supravalvular", enfatizando que la hipercalcemia es un hallazgo infrecuente, que las anomalías cardiovasculars son variables y que las características más consistentes son el retraso del crecimiento postnatal, microcefalia moderada con retraso mental y un patrón alterado del desarrollo facial que le da el aspecto de facie de duende. Esta nueva perspectiva del Síndrome de Williams permite el diagnóstico especialmente en casos sin cardiopatía o hipercalcemia, y, consecuentemente, un pronóstico y consejo genético adecuado.

El objetivo de este trabajo es describir 4 casos diagnosticados en los últimos 2 años, enfatizar los rasgos fenotípicos, actualizar el tratamiento, pronóstico y consejo genético, así como los posibles

mecanismo etiopatogénicos y delinear el estudio de seguimiento que debiera realizarse en estos casos.

CASOS CLINICOS

Caso 1:

CGA, paciente de sexo femenino de 3 años y medio, referida por desnutrición secundaria. Segunda hija de padres sanos, no consanguíneos. Embarazo de curso normal; parto eutócico (FN: 14-04-78), de término, pequeño para edad gestacional (PEG) (P.N.: 2.450 g. T.: 47 cm), con crisis de enfriamiento, cianosis e ictericia en período de recién nacido. Historia de infecciones recurrentes de vías respiratorias y urinarias; soplo sistólico desde los 6 meses, dificultad para subir de peso, retraso del crecimiento y psicomotor. En 4 ocasiones presentó episodios de palidez, taquicardia, vómitos y sueño, con electroencefalograma informado como expresión de período intercrítico de una comicialidad generalizada, sin elementos focales. A los 3 años fue operada de estrabismo. Al examen físico destacaba una facie especial con filtrum largo, labios prominentes, lengua levemente agrandada; soplo sistólico y clinodactilia de ambos meñiques. La voz era ronca y su personalidad extravertida, sociable, asustadiza, con gran sensibilidad a los ruidos. Los exámenes de laboratorio demostraron calcemia 9,7 mg%, colesterol 96 mg%, glicemia 80 mg%, radiografía de columna: xifoesciosis y pérdida de lordosis lumbo-sacra. Edad ósea normal.

Caso 2:

CBS, paciente de sexo femenino, de 6 años de edad (FN.: 11-12-75), referida por retraso del desarrollo psicomotor. Hija de padres sanos, no

*Trabajo presentado en las IX Jornadas de Pediatría. Lo Barnechea, 1981.

¹Becada en Biología y Genética, Departamento de Ciencias Básicas y Biológicas, Facultad de Medicina, División Sur, Universidad de Chile.

²Unidad de Genética, INTA, Universidad de Chile.

consanguíneos. Historia de embarazo y parto normales. Peso de nacimiento 2.150 g, diagnosticándose retraso del crecimiento intrauterino (RCIU). En sus primeros meses presentó dificultades para alimentarse, leve retraso del crecimiento, retraso del desarrollo psicomotor y alteración de conducta. Una evaluación psicológica a los 5 años demostró retraso disarmónico con mayor compromiso del área motora, especialmente fina, y relativa conservación del área social. Controlada por cardiólogo con diagnóstico de estenosis aórtica. En el examen físico destacaba una personalidad extravertida; voz ronca y facie especial, caracterizada por ojos pequeños, azules, con patrón estrellado del iris, epicanto, llenamiento periorbitario, narinas antevertidas, filtrum largo, labios prominentes, boca abierta; clinodactilia de ambos meñiques; torpeza motora, hipotonía generalizada e hiperreflexia.

Caso 3:

MB, paciente de sexo femenino, de 5 años y medio, referida por retraso del desarrollo psicomotor y retardo mental moderado, con crecimiento pondoestatural normal. El examen físico reveló microcefalia leve; facie especial, dada por epicantos marcados, estrabismo, miopía, narinas pequeñas en anteversión, filtrum alargado, labios prominentes, ausencia de incisivos centrales inferiores (Fig. 1); cardiopatía congénita; leve hiperexcitabilidad cutánea; voz ronca y personalidad extravertida.

Figura 1. Paciente N.º 3.

Caso 4:

PMM, paciente de sexo femenino, referida a los 4 años 11 meses por desnutrición y retraso del desarrollo psicomotor. Primera hija de padres sanos, no consanguíneos. La madre presentó hiperemesis severa durante el 2.º y 3er. mes de embarazo, siendo tratada con Bonamina^(R) por una semana. En ese período recibió un golpe vitamínico. A los 6 meses presentó contracciones, tratadas con Dactilaque^(R) durante 6 días. Al 7.º mes presentó otitis tratada con Ampicilina por 10 días. El crecimiento intrauterino fue considerado lento durante todo el embarazo, aunque con actividad fetal normal. Parto a las 39 semanas (FN: 21-02-76), fórceps por posición distócica y sufrimiento fetal agudo. El P.N. fue de 2.500 g y la talla de 47 cm. En el período de recién nacido se diagnosticó desnutrición fetal e insuficiencia placentaria (placenta 350 g). Los primeros 3 meses presentó vómitos y dificultades para alimentarse, con crecimiento postnatal deficiente (curva bajo el percentil 5.¹⁰ Hasta los 9 meses presentó obstrucción de los lacrimales. Desde el período de lactante ha presentado numerosas infecciones respiratorias, gastrointestinales y urinarias. A los 2 años los padres notan retraso del desarrollo psicomotor, diagnosticándose retraso simple del lenguaje. El reconocimiento posterior de otros signos hizo sospechar desnutrición secundaria a patología genética, por lo que fue referida para estudio. Al examen destacaba una personalidad extravertida, temerosa, voz ronca; facie especial caracterizada por epicanto, ojos pequeños, filtrum largo, labios gruesos, mejillas llenas, alteración del esmalte de incisivos superiores, uñas hipoplásicas. Los estudios radiológicos demostraron edad ósea normal, sin signos de hipercalcemia. Examen otorrinolaringológico: adenoides e hipertrofia de amígdalas. Audiometría normal aminoaciduria y screening normales, calcemia 11,2 mg%, glucosa 63 mg%.

COMENTARIO

Las características fenotípicas del Síndrome de Williams se resumen en la Tabla 1.

El antecedente de crecimiento pre y postnatal deficiente es de importancia solamente en la forma severa de hipercalcemia infantil,⁷ que, habitualmente, cursa con anorexia, vómitos, constipación, deshidratación y poliuria en los primeros meses de vida. Tres de nuestros casos presentaron

Tabla 1
Características fenotípicas del Síndrome de Williams

		Literatura %	N.º *	Casos 1 2 3 4				%	N.º de casos
Crecimiento	Prenatal deficiente	89	21	+	+		+	88	25
	Postnatal deficiente	95	21	+	+		+	92	25
	Microcefalia leve	70	20				+	67	24
Alteración SNC	Retardo mental	95	19	+	+	+	+	96	23
	Personalidad extravertida	65	20	+	+	+	+	71	24
	Disfunción neurológica mínima	63	16		+	+	+	65	20
Facies	Epicanto	56	19	+	+	+	+	65	23
	Fisuras palpebrales cortas	58	12	±	+		+	63	16
	Puente nasal deprimido	71	21		±	+	+	72	25
	Llenamiento periorbitario	60	20		+	+	+	63	24
	Estrabismo	38	21	+		+		40	25
	Ojos azules	76	21		+			68	25
	Patrón estrellado del iris	70	20		+			63	24
	Narinas antevertidas	76	21	+	+	+	+	80	25
	Filtrum largo	56	18	+	+	+	-	64	22
	Labios prominentes con boca abierta	90	21	+	+	+	+	92	25
Alteración cardiovascular	Soplo cardíaco	79	19	+	+	+		78	23
Otras	Voz ronca	78	18	+	+	+	+	82	22
	Clinodactilia	42	19	+	+		mbd	43	23
	Uñas hipoplásicas	67	15				+	58	19

*Basado en 19 casos de Jones y Smith⁸ y 2 casos de White y cols.⁹

RCIU, catalogándose de PEG al nacer. Las dificultades para alimentarse, fundamentalmente anorexia y vómitos, causaron desnutrición, motivo de referencia, en 2 de los casos. Los otros 2 pacientes fueron referidos por retraso de desarrollo psicomotor. Aunque el coeficiente intelectual no fue determinado, retraso mental (RM) leve a moderado era evidente en los 4 pacientes. Sin embargo, el área social-afectiva estaba relativamente indemne, permitiéndoles una mejor adaptación al ambiente.

La personalidad de estos pacientes es muy llamativa por lo extravertida, alegre y locuaz con voz ronca característica.

La facie, descrita como de duende (elfin face), si bien no es patognomónica, permite, junto al resto del fenotipo, plantear este diagnóstico. Sus elementos más importantes son epicantos marcados, fisuras palpebrales cortas, estrabismo convergen-

te ocasional, llenamiento periorbitario, puente nasal bajo con nariz corta y narinas antevertidas (nariz insultante), filtrum largo con surcos marcados, labios gruesos en arco de cupido, boca abierta, alteraciones dentales (agenesia o hipoplasia dental, mordida abierta,¹¹ mejillas llenas y mandíbula pequeña. Estos rasgos generalmente no están presentes al nacer, aparecen en forma paulatina, siendo difícil establecer la edad justa de aparición.⁷ Su reconocimiento no sólo es de importancia diagnóstica sino también pronóstica ya que indica severidad.¹² La causa de esta facie es desconocida, aunque se atribuye a cambios en los tejidos blandos de la cara y del cráneo.¹² Características faciales como ojos azules y patrón estrellado del iris, frecuentes en países anglo-sajones, son poco frecuentes en nuestra población. Un esquema de la apariencia facial se presenta en la Figura 2.

Fig. 2
ESQUEMA DE LAS CARACTERÍSTICAS FACIALES

Figura 2. Esquema de las características faciales (modificado de Joseph y Parott).¹²

La alteración cardio-vascular más característica es la estenosis aórtica supraválvular,^{1, 2, 13, 14, 15} que no corresponde a depósitos de calcio sino que a un engrosamiento mixedematoso de las paredes de los vasos.¹⁶ Sin embargo, publicaciones posteriores demuestran que una gran variedad de anomalías cardiovasculares (estenosis pulmonar o aórtica, defectos del séptum ventricular o auricular...) son más frecuentes que la anomalía descrita inicialmente.^{8, 11} De aquí que el hallazgo cardio-vascular de importancia diagnóstica sea el soplo cardíaco. Además de la voz ronca mencionada, este síndrome presenta, aunque con baja frecuencia, muchas otras manifestaciones sistémicas, como hernias, micropene, pectum, etc.⁶ En nuestros casos destaca la clinodactilia, que, incluyendo un caso de mesobraquidactilia, estaba presente en 3 de los 4 casos.

Dado que los niveles elevados de calcio desaparecen espontáneamente en meses o años, actualmente se considera la hipercalcemia un hallazgo ocasional, no siendo requisito para el diagnóstico.⁸

La delineación clínica de síndromes sin un elemento diagnóstico independiente del fenotipo (por ej. alteración cromosómica o enzimática específica) permite sesgos de muestra. La importancia relativa de cada manifestación dependerá del criterio diagnóstico usado. Inicialmente este síndrome se buscaba en pacientes con estenosis aór-

tica supraválvular o hipercalcemia, siendo obvio que el 100% de los pacientes tendría estenosis aórtica supraválvular o aumento del calcio. Posteriormente, al basar el diagnóstico en el dismorfismo facial típico, pero no patognomónico, junto al retardo del crecimiento y retardo mental moderado, se ha visto que otras cardiopatías o alteraciones vasculares son aún más frecuentes.⁸ Obviamente, mientras persista este criterio la frecuencia de estas características se acercará, errónea o correctamente, al 100%. De aquí la importancia de utilizar otros métodos de delineación de síndromes cuando sea posible.¹⁷

El hallazgo de niveles elevados de calcemia, generalmente entre 12 y 18 mg%, durante la fase aguda, ayuda al diagnóstico. Aumentos del colesterol, nitrógeno ureico, Alfa 2 y Gamma globulinas y vitamina A son de ayuda auxiliar. En los casos normocalcémicos tardíos debe investigarse la existencia de secuelas dejadas por el estado inicial, como son RM, alteraciones cardiovasculares y renales. La presencia de hipertensión, alteraciones radiográficas (como aumento de la densidad de metafisis de huesos largos y de cráneo), hipoplasia o agenesia de dientes y curva de crecimiento aplanada ayudan también al diagnóstico.⁷

El pronóstico depende de la severidad de las secuelas. El RM se ve atenuado por la personalidad extravertida y "simpática" con adaptación socio afectiva aceptable.

Sin embargo debe insistirse en la habilitación o estimulación temprana de estos pacientes. Sólo alrededor de un sexto de los casos presenta problemas serios de conducta.²² Cardiopatías como la Estenosis Aórtica Supraválvular o Estenosis Pulmonar, pueden ser reparadas quirúrgicamente. La alteración renal debe investigarse en la forma habitual, aunque generalmente los pacientes con insuficiencia renal severa fallecen en la primera etapa. Cuando se presenta hipercalcemia debe tratarse eliminando la ingesta de vitamina D, manteniendo una ingesta mínima de calcio (25-35 mg/día) y evitando la exposición solar. Una vez normalizada la calcemia, se sugiere mantener este régimen por lo menos durante 9 meses.⁷ En los casos agudos y severos de hipercalcemia debe usarse además cortisona oral (25-50 mg/día), por unos pocos días.

En estos 30 años se han publicado numerosas hipótesis sobre la patogenia de este síndrome. Inicialmente se atribuyó a hipersensibilidad e ingesta excesiva de vitamina D,²³ luego se postuló alteración del metabolismo del colesterol,²⁴ excreción anormal de vitamina D,²⁵ falta de tirocalcitonina,²¹ y recientemente, un desarreglo transitorio e intermitente en los mecanismos que regulan la homeostasis del calcio, hormona paratiroidea y vitamina D.²⁰

El Síndrome de Williams generalmente es esporádico con un riesgo de recurrencia muy bajo. Sin embargo el hallazgo en gemelos, hermanos y primos ha sugerido herencia autosómica recesiva y la descripción en generaciones sucesivas ha permitido plantear herencia autosómica dominante, dominante ligada al sexo o multifactorial.^{9, 18, 19} Es probable que este síndrome comprenda un grupo heterogéneo de afecciones, por lo que es importante, antes de dar un pronóstico genético favorable, examinar cuidadosamente otros familiares, especialmente si hay parientes con RM y retraso del crecimiento.^{7, 18} En estas 4 familias estudiadas en los últimos 2 años no se han detectado o sospechado otros casos. Una de estas familias tuvo descendencia normal después de establecido el diagnóstico de este síndrome.

RESUMEN

El diagnóstico de Síndrome de Williams se estableció en 4 pacientes con retraso del crecimiento

y psicomotor, dificultades para alimentarse durante el primer año de vida, personalidad extravagante, voz ronca y facie de duende. La revisión de la literatura demuestra que la etiología y patogénesis de este síndrome aún no están bien establecidas. El diagnóstico debería basarse en el fenotipo mencionado, especialmente en ausencia de hipercalcemia o estenosis aórtica supraválvular. Se revisa brevemente su tratamiento, pronóstico y consejo genético.

REFERENCIAS

- 1 Williams, J.C.P., Barratt-Boyes, B.G., Lowe, J.B. Supravulvar aortic stenosis. *Circulation* 24: 1311, 1961.
- 2 Black, J.A., Bonham-Carter, R.E. Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcemia. *Lancet* 2: 745, 1963.
- 3 Butler, N.R. Generalized retardation with renal impairment, hypercalcaemia and osteosclerosis of the skull. *Proc. R. Soc. Med.* 44: 296, 1951.
- 4 Fanconi, G., Girardet, P., Schlesinger, B., Butler, N., Black, J. Chronische hypercalcaemie, kombiniert mit osteosclerose, hyperazotaemia, minderwuchs und kongenitalen misbildungen. *Helv. Paediat. Acta* 7: 314, 1952.
- 5 Lightwood, R. Idiopathic hypercalcemia with failure to thrive. *Arch. Dis. Child.* 27: 302, 1952.
- 6 Payne, W.W. The blood chemistry in idiopathic hypercalcemia. *Arch. Dis. Child.* 27: 302, 1952.
- 7 Fraser, D., Kidd, B.S.L., Koch, S.W., Pannier, L. A new look at infantile hypercalcemia. *Pediatr. Clin. N. Amer.* 13: 503, 1966.
- 8 Jones, K.L., Smith, D.W. The Williams elfin facies syndrome. *J. Pediatr.* 86: 718, 1975.
- 9 White, R.A., Preus, M., Waters, G.V., Fraser, F.C. Familial occurrence of the Williams Syndrome. *J. Pediatr.* 91: 614, 1977.
- 10 Hamill, P.V.V., Drizd, T.A., Johnson, C.L., Reed, R.B., Roche, A.F., Moore, W.M. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles. *Am. J. Clin. Nutr.* 32: 609, 1979.
- 11 Beuren, A.J., Schulze, C., Eberle, P., Hamjan, D., Apitz, J. The syndrome of supravulvar aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *Am. J. Cardiol.* 13: 471, 1964.
- 12 Joseph, M.C., Parrott, D. Severe infantile hypercalcemia with special reference to the facies. *Arch. Dis. Child.* 33: 385, 1958.
- 13 Beuren, A.J., Apitz, J., Hamjan, D. Supravulvar aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 26: 1235, 1962.
- 14 Garcia, R.E., Friedman, W.F., Kaback, M.M., Rowe, R.D. Idiopathic hypercalcemia and supravulvar aortic stenosis. *N. Engl. J. Med.* 271: 117, 1964.
- 15 Page, H.L., Vogel, J.H.K., Pryor, R., Blount, S.G.Jr. Supravulvar aortic stenosis. Unusual observations in three patients. *Am. J. Cardiol.* 23: 270, 1969.
- 16 Rashkind, W.J., Golinko, R., Arcaosoy, M. Cardiac findings in idiopathic hypercalcemia of infancy. *J. Pediatr.* 58: 454, 1961.
- 17 Fraser, F.C., Lytwyn, A. Spectrum of anomalies in the Meckel Syndrome, or: "Maybe there is a malformation syndrome with at least one constant anomaly". *Am. J. Med. Genet.* 9: 67, 1981.
- 18 Cortada, X., Taysi, K., Hartmann, A.F. Familial Williams Syndrome. *Clin. Genet.* 18: 173, 1980.
- 19 Mehes, K., Saeid, Z.S., Toth, P. Possible dominant inheritance of the idiopathic hypercalcemia syndrome. *Hum. Hered.* 25: 30, 1975.

- ²⁰Aarskog, D., Aksnes, L., Markesstad, T. Vitamin D metabolism in idiopathic infantile hypercalcemia. *Am. J. Dis. Child.* 135: 1021, 1981.
- ²¹Forbes, G.B., Bryson, M.F., Manning, J., Amirthakumari, G.H., Reina, J.C. Impaired calcium homeostasis in the infantile hypercalcemic syndrome. *Acta Paediat. Scand.* 61: 305, 1972.
- ²²Smith, D.W. Recognizable patterns of human malformation. 2nd. Ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1976.
- ²³Lowe, K.C., Henderson, J.L., Park, W.W., McCreath, D.A. Idiopathic hypercalcemic syndromes in infancy. *Lancet* 2: 101, 1954.
- ²⁴Forfar, J.O., Balf, C.L., Maxwell, G.M., Tompsett, S.L. Idiopathic hypercalcemia in infancy: Clinical and metabolic studies with special reference to the aetiological role of vitamin D. *Lancet* 1: 981, 1956.
- ²⁵Fellers, F.X., Schwartz, R. Etiology of the severe form of idiopathic hypercalcemia of infancy: A defect in vitamin D metabolism. *N. Engl. J. Med.* 259: 1050, 1958.