

## Síndrome de Williams en un infante de 4 años

### Williams Syndrome in a 4 years old infant

Elayne Esther Santana Hernández<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0295-1390>

Mildre Labrada García<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0866-3194>

Isis Elianis Rubio Rojas<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-1156-8171>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Cuello. Holguín, Cuba.

\*Autor para correspondencia: [elsantana@infomed.sld.cu](mailto:elsantana@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

Se presenta el caso clínico de un infante de 4 años, sin antecedentes familiares de enfermedades genéticas, que fue atendido en varias consultas por presentar reflujo gastroesofágico, cardiopatía congénita, estrabismo, retardo en el desarrollo psicomotor, hiperactividad, inatención, retraso del lenguaje y dismorfias faciales, fue remitido a consulta de Genética Clínica, donde se le realizó examen dismorfológico exhaustivo, se sospechó un síndrome genético y se indicó un estudio de citogenética molecular por hibridación fluorescente que resultó positivo; por tanto, se diagnosticó el síndrome de Williams. Esto permitió brindar un adecuado asesoramiento a la familia.

**Palabras clave:** Síndrome Williams; Síndrome de hipercalcemia idiopática de la infancia, Enfermedades Genéticas Congénitas; Trastornos Genéticos.

#### ABSTRACT

We present the clinical case of a 4-year-old infant with no family history of genetic diseases. He was assisted in several consultations and was indicated for complementary studies for gastroesophageal reflux, congenital heart disease,



strabismus, delayed psychomotor development, hyperactivity, inattention, language delay, and facial dysmorphisms. Due to these characteristics, he was referred to a Clinical Genetics specialist, where a comprehensive dysmorphological examination was performed. A genetic syndrome was suspected, which was confirmed by a molecular cytogenetic study using fluorescence hybridization. The results were positive, leading to a definitive diagnosis of Williams syndrome. This allowed for appropriate counseling for this family.

**Keywords:** Williams syndrome; Idiopathic hypercalcemia of childhood syndrome; Congenital genetic diseases; Genetic disorders.

Recibido:13/05/2024

Aprobado: 29/09/2025

## Introducción

El Síndrome Williams o William-Beuren fue descrito por primera vez en el año 1961 por el Dr. J.C.P. Williams, médico cardiólogo neozelandés que informó de un cuadro clínico complejo, cuyos síntomas más destacados consistían en un retraso general en el desarrollo, una expresión característica de la cara y un defecto de nacimiento, conocido como estenosis supravalvular aórtica. De modo paralelo, el Profesor Beuren, especialista en pediatría de la ciudad alemana de Göttingen, informó de varios casos, que presentaban una sintomatología similar a la descrita por el Dr. Williams.<sup>(1)</sup>

Posteriormente, en el año 1964, el Profesor Beuren demostró que en estos cuadros clínicos también aparecen frecuentemente estrechamientos de las arterias pulmonares y estenosis periférica (SP). El cuadro descrito por ambos científicos es conocido en Europa a veces como síndrome de Beuren o síndrome de Williams-Beuren, aunque cada vez más se conoce simplemente como síndrome de Williams.<sup>(1,2,3)</sup>



Lo más llamativo se manifiesta en la esfera neurológica y del comportamiento, donde estos pacientes presentan una discapacidad intelectual leve y en algunos se describe de formas moderada con coeficiente de intelectual (CI) medio de 60-70 (CI normal >80). Estos enfermos con déficit en algunas áreas como (psicomotricidad, integración viso-espacial), pueden mostrar un retraso del lenguaje, mientras que tiene habilidades desarrolladas en el órgano de la audición en cuanto al sentido de musicalidad, su personalidad es muy amigable, desinhibida, entusiasta, sus rasgos faciales, pueden no ser evidentes hasta los 2 ó 3 años.<sup>(4,5)</sup>

Entre las características faciales se encuentran; la frente estrecha, epicanto interno, la nariz corta en anteversión, el filtro largo y liso, las mejillas protruyentes y caídas con región malar poco desarrollada, la mandíbula pequeña, los labios gruesos, maloclusión dental.<sup>(6)</sup>

Sin embargo, las alteraciones cardiovasculares se presentan en un 75 % con estenosis en algunos vasos sanguíneos, fundamentalmente la aorta supraavicular y la arteria pulmonar, pero pueden afectarse otras arterias, se describen también, alteraciones endocrino-metabólicas donde la fundamental es hipercalcemia transitoria durante la infancia. También se han informado gran número de casos con pobre crecimiento prenatal y posnatal; así como otras manifestaciones que afectan al sistema músculo-esquelético como laxitud o contracturas articulares, alteraciones de la columna, bajo tono muscular, generalmente una hipotonía de tronco.<sup>(7,8,9,10)</sup>

Como es una enfermedad genética de baja frecuencia no se tienen reportes de la incidencia, ni prevalencia de ningún país, pero llegar al diagnóstico es de gran valor para orientar a la familia a través del asesoramiento genético de la evolución de estos enfermos.

Se presenta este caso de un niño con características fenotípicas del síndrome Williams, que con la utilización del método clínico se consiguió la delineación del fenotipo y con el estudio de citogenética molecular por Hibridación *In Situ* Fluorescente (FISH), se logró confirmar de la sospecha clínica.



## Caso clínico

Paciente masculino de 4 años, sin antecedentes familiares de enfermedades genéticas, ni de interés prenatales.

Antecedentes perinatales: parto eutócico a las 38,5 semanas, con peso: 2700 gramos, talla: 49 cm, apgar 8-9.

Antecedentes postnatales: a los dos meses se le indica lactancia mixta por escaso aumento de peso y vómitos frecuentes se le realiza diagnóstico clínico de reflujo, que mejora enseguida con las medidas de la posición después de las tomas y al espesar la leche.

Refiere la madre que siempre fue muy irritable, caminó a los 19 meses y dijo monosílabos desde los 9 meses, pero con 4 años tiene un retardo del lenguaje, solo pronuncia entre 4 y 6 palabras que se comprendan.

Valorado por el logofoniatra, que después de ver su comportamiento sospecha que el retardo del lenguaje se debía a la intranquilidad con poca concentración y se interconsulta con psiquiatría que identificó una hiperactividad con inatención, sin embargo, le llamó la atención que la familia refiere que desde la etapa de lactante mostró reacción exagerada ante la estimulación sonora y que siempre fue muy amigable con preferencia por la música desde muy pequeño.

Fue evaluado en consulta de oftalmología por estrabismo convergente y en la de psiquiatría por hiperactividad e inatención, también recibió interconsulta por cardiología, porque se identificó a los 3 años un soplo sistólico, que el Ecocardiograma, confirmó un prolapso mitral.

Cabe destacar, que después de todas interconsultas fue remitido a la consulta de Genética Clínica, que solicitó consentimiento informado para realizarle examen físico dismorfológico; identificándose dismorfias faciales como frente estrecha, hendiduras palpebrales hacia abajo, epicanto inverso, iris estrellado, con estrabismo convergente, mandíbula pequeña, *filtrum* largo y liso, labios gruesos, orejas puntiagudas en rotación posterior, como se muestra en la figura 1.





**Fig. 1.** Dismorfias faciales del paciente observadas al examen físico.

Se decide interconsulta con endocrinología que le indicó estudios de función tiroidea y calcio en sangre; resultó que el calcio estuvo en el límite superior de la normalidad y el estudio de función tiroidea normal.

Con todos los estudios y los hallazgos al examen físico se realizó discusión en colectivo del servicio de Genética Clínica que, por las particularidades faciales, unidas a las malformaciones oftalmológicas, cardiovasculares, el retraso del lenguaje y la afinidad por la música hizo sospechar en el Síndrome Williams, como consecuencia de ello, se decidió confirmar a través del estudio de citogenética molecular por FISH detectar la microdelección del cromosoma 7 q11.23, estudio que resultó positivo confirmándose la sospecha clínica con diagnóstico final del Síndrome Williams.

Cabe destacar que se respetó lo establecido para las investigaciones médicas, previo consentimiento informado, los padres accedieron para realizar el examen físico y tomarle fotografías con el fin de publicirlas en revistas médicas.

## Comentarios

El síndrome de Williams es una enfermedad genética, que se produce por una delección en un cromosoma 7, en la región 7q11.23, esta delección ocurre casi siempre durante la meiosis, división celular que da origen al espermatozoide o al óvulo.<sup>(1,2)</sup>

Actualmente es posible confirmar el diagnóstico por métodos moleculares en más del 95 % de los casos. El método diagnóstico más utilizado se denomina FISH, el 99 % de los individuos con diagnóstico clínico de Síndrome de Williams presentan



dicha delección, que puede ser detectada mediante técnicas de FISH o análisis de mutación específica, consiste en aplicar con fluorescencia, sobre esta región específica, la señal de fluorescencia se ve en sólo uno de la pareja de cromosomas 7.<sup>(3,4,5)</sup>

Se conoce que en el síndrome de Williams, uno de los genes ausentes es el que produce la elastina, una proteína que da elasticidad a los vasos sanguíneos y otros tejidos corporales, la pérdida de este gen es nociva, porque parece que es necesario tener ambas copias de este para la producción de elastina en cantidades adecuadas, la reducción en el suministro de elastina podía ser la responsable de varias patologías derivadas del Síndrome Williams, como la estenosis supraaórtica y las hernias, así como, de la aparición prematura de arrugas, sin embargo, las alteraciones cognitivas o del comportamiento derivan de la ausencia de otros genes, como el *WSTF2* y el *FKBP6*, responsables de la codificación de proteínas activas en el cerebro que podrían influir en el desarrollo y en las funciones de este.<sup>(5, 6,7)</sup>

No existe en la actualidad un tratamiento específico para el síndrome de Williams, los pacientes con esta afección deben ser evaluados por un grupo multidisciplinario formado por oftalmólogos, genetistas, pediatras, neurólogos, cardiólogos, gastroenterólogos, logopedas y fisioterapeutas, debido a las diferentes manifestaciones clínicas que pueden presentar.

Entre las diversas manifestaciones fenotípicas encontramos:

- Oftalmológicas: estrabismo, hipermetropía, miopía
- Cardiovasculares: soplo cardíaco, estenosis de diversas índoles: estenosis aórtica supraaórtica, estenosis aórtica, estenosis de las arterias pulmonares o supraaórtica, estenosis múltiple en arterias pulmonares periféricas, estenosis pulmonar, estenosis de la arteria renal, defecto septal ventricular, defecto septal auricular<sup>(8,9)</sup>
- Hipertensión arterial
- Renales: incontinencia urinaria, enuresis, nefrocalcinosis

Estos enfermos presentan retraso en el neurodesarrollo, por lo que se incluyen dentro de los síndromes con espectro autista, también muestran una discapacidad intelectual de grado variable, acompañado a dificultades en el desarrollo del



lenguaje, pueden desarrollar una enfermedad psiquiátrica, Sin embargo, otros estudios exhiben a estos enfermos como muy sociables, con dificultades cognitivas sociales la atención de la mirada es crucial para la comprensión social y estos enfermos tienen movimientos sacádicos reducidos los que podría afectar la interacción social.<sup>(10)</sup>

A modo de conclusión y basado en los hallazgos clínicos se indicarán tratamientos específicos para cada síntoma, que serán individualizados en dependencia de la gravedad de las manifestaciones clínicas que presenten los pacientes, en este caso se logró mejorar la hiperactividad e inatención, con el tratamiento por psiquiatría, se mantiene estable y en seguimiento por la alteración cardiovascular y oftalmológica.

En ese mismo sentido con la utilización del método clínico se logró delinear correctamente el fenotipo e indicar un estudio que confirmó la sospecha diagnóstica, además se logró el estudio de citogenética molecular por FISH, que confirmó la existencia de la microdelección en el cromosoma 7 y con esto se hizo el diagnóstico oportuno del síndrome, lo que permitió brindar un adecuado asesoramiento genético a la familia, además de la estimulación en la primera infancia, lográndose la inserción escolar y actualmente se encuentra incorporado a la enseñanza normal.

## Referencias Bibliográficas

1. Twite MD, Stenquist S, Ing RJ. Williams syndrome. Paediatr Anaesth. 2019 [citado 18/01/24];29(5):483-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811742/>
2. Collins RT 2nd. Cardiovascular disease in Williams syndrome. Curr Opin Pediatr. 2018[citado 18/01/24];30(5):609-15. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30045083/>
3. Kozel BA, Barak B, Ae Kim Ch, B Mervis C, R Osborne L, Porter M, et al. Williams syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2021[citado 30/01/24];7(1):43. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9437774/>



4. Thom RP, Pober BR, McDougale CJ. Psychopharmacology of Williams syndrome: safety, tolerability, and effectiveness. *Expert Opin Drug Saf.* 2021[citado 30/01/24];20(3):293-06. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369485/>
5. Royston R, Waite J, Howlin P. Williams syndrome: recent advances in our understanding of cognitive, social and psychological functioning. *Curr Opin Psychiatry.* 2019[citado 10/01/24];32(2):60-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30557270/>
6. Stanley TL, Leong A, Pober BR. Growth, body composition, and endocrine issues in Williams syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021[citado 31/01/24];28(1):64-74. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8130831/>
7. Nassisi M, Mainetti C, Aretti A, Sperti A, Nicotra V, Rinaldi B, et al. Ocular features in Williams-Beuren syndrome: a review of the literature. *Curr Opin Ophthalmol.* 2023[citado 30/01/24];34(6):514-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37589562/>
8. Thom RP, Balaj K, Keary CJ, Pober BR, McDougale CJ. Functional neurological symptom disorder in Williams syndrome: Case Series and Review of Relevant Literature. *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* 2022[citado 10/01/24];63(2):170-79. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34619410/>
9. Yu E, Feinn R, Bona R, Brink B, Sindhar S, Kozel BA, Pober BR. Mild macrocytosis in Williams-Beuren syndrome. *Eur J Med Genet.* 2020[citado 30/01/24];63(3):103740. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31419598/>
10. Thom RP. Psychiatric and behavioral manifestations of Williams syndrome. *Curr Opin Psychiatry.* 2024[citado 31/03/25];37(2):65-70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.



### **Contribución de los autores**

-Elayne Esther Santana Hernández: conceptualización, metodología, administración del proyecto, redacción–borrador original, visualización, redacción–revisión y edición. Participación: 55 %.

-Mildre Labrada García: software, validación, supervisión y análisis formal, curación de datos, análisis formal, investigación. Participación: 35 %.

-Isis Elianis Rubio Rojas : curación de datos, análisis formal, supervisión : 20 %

**Revisores:** Dr.C.Oscar Rodríguez Reyes

MSc. Dra. Sara Riccis Salas Palacios

**Corrector:**Lic. Delaine de la Caridad Núñez Carbonell

