

# Síndrome de Williams-Beuren: presentación de 82 casos

I. Pascual-Castroviejo<sup>a</sup>, S.I. Pascual-Pascual<sup>a</sup>, F. Moreno Granada<sup>b</sup>, L. García-Guereta<sup>b</sup>,  
R. Gracia-Bouthelie<sup>c</sup>, M. Navarro Torres<sup>d</sup>, A. Delicado Navarro<sup>e</sup>, D. López-Pajares<sup>e</sup>  
y R. Palencia Luaces<sup>f</sup>

Servicios de <sup>a</sup>Neurología Pediátrica, <sup>b</sup>Cardiología Pediátrica, <sup>c</sup>Endocrinología Pediátrica,  
<sup>d</sup>Nefrología Pediátrica y <sup>e</sup>Genética. Hospital Universitario La Paz, Madrid.  
<sup>f</sup>Unidad de Neurología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

## Objetivo

Revisión retrospectiva de una serie de 82 casos de síndrome de Williams-Beuren y los trastornos asociados.

## Material y métodos

Cohorte de 82 pacientes, 47 varones y 35 mujeres, que consultaron en hospital por retraso psicomotor y/o por cardiopatía congénita. Se estudiaron principalmente desde el punto de vista neurológico y cardiológico y, en segundo lugar, endocrinológico y nefrológico. Desde que se describió la alteración cromosómica que provoca el cuadro, se practica el cariotipo a todos los casos sospechosos de síndrome de Williams-Beuren.

## Resultados

Las alteraciones principales consistieron en: facies peculiar (100%); retraso psíquico con actitud amistosa (90%); cardiopatía congénita (85,4%), siendo las estenosis aórtica supra-avalvular, aislada (60%) o asociada a estenosis pulmonar (12%), la malformación más frecuente (72%); trastorno por déficit de atención con hiperactividad (SDAHA), que se apreciaba en la mayoría de los casos, varones y mujeres, a partir de los 5-6 años; iniciación de la marcha y del lenguaje tardíos en aproximadamente el 90%. El peso al nacer estaba por debajo de los 3.000 g en el 65% de los casos en que este dato era consignado en las historias clínicas. Once de nuestros 13 casos estudiados (84,5%) mostraron la delección del síndrome de Williams-Beuren.

## Conclusión

Los pacientes con este síndrome deben ser estudiados multidisciplinariamente. La mayoría de ellos precisan ayuda en su escolaridad y encauzamiento profesional posterior.

## Palabras clave:

*Síndrome de Williams-Beuren. Cardiopatía congénita. Encefalopatía. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad.*

## WILLIAMS-BEUREN SYNDROME. PRESENTATION OF 82 CASES

### Objective

We performed a retrospective review of a series of 82 cases of Williams-Beuren syndrome (WBS) and associated diseases.

### Material and methods

A series of 82 patients (47 males and 35 females) who consulted at the hospital because of mental retardation and/or congenital cardiopathy were included. The patients were studied mainly from a neurological and cardiological point of view, and secondarily because of endocrinological and nephrological problems. Since description of the chromosomal abnormalities provoking the syndrome, we perform karyotyping in all patients with suspected WBS.

### Results

Alterations mainly consisted of distinctive facial appearance (100%), mental retardation with friendly behavior (90%), congenital cardiopathy (85.4%), mostly consisting of supra-avalvular aortic stenosis (72%), with (12%) or without (60%) pulmonary stenosis, and behavior typical of attention deficit-hyperactivity disorder, which usually manifested at the age of 4 to 5 years in both boys and girls. Approximately 90% started to walk and speak later than average. Birthweight was below 3000 g in 65% of the patients in whom this datum was included in the medical record. Eleven of the 13 patients (84.5%) studied showed the typical deletion of WBS.

### Conclusion

Study of patients with WBS should be multidisciplinary. Most patients require help during schooling and subsequent vocational guidance.

### Key words:

*Williams-Beuren syndrome. Congenital cardiopathy. Encephalopathy. Attention deficit/hyperactivity disorder.*

**Correspondencia:** Dr. I. Pascual-Castroviejo.  
Orense, 14, 10.º E. 28020 Madrid. España.  
Correo electrónico: pascas@inves.es

Recibido en agosto de 2003.  
Aceptado para su publicación en febrero de 2004.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Williams-Beuren, al que también se conoce como síndrome de Williams, fue descrito independientemente por ambos cardiólogos en 1961<sup>1</sup> y 1962<sup>2</sup>, respectivamente. Se trata de un cuadro dismórfico con alteraciones neurológicas y cardiopatía, que ocurre en aproximadamente 1 de cada 20.000 nacidos vivos<sup>3</sup>. Su origen está en una deleción del cromosoma 7q11.23 en el 90-95% de los casos<sup>4,5</sup>. El hecho de haberse encontrado hipercalcemia aparentemente grave en algunos niños con el síndrome de Williams-Beuren al poco tiempo de la descripción de este cuadro<sup>6</sup>, hizo pensar en que esta alteración metabólica podía formar parte tan sustancial del síndrome como las características faciales, neurológicas y cardiológicas, pero nuevas aportaciones han puesto de manifiesto que sólo una mínima parte de los casos presentan hipercalcemia<sup>7</sup>.

El síndrome de Williams-Beuren presenta unas características faciales tan peculiares (labios gruesos y evertidos, en una boca grande y casi siempre abierta o semiaabierta y enseñando dientes, separados en arcada inferior, zonas malares hundidas, carrillos prominentes y blandos, nariz corta con final redondeado y ventanas nasales antevertidas, aperturas oculares bastante redondeadas y rodeadas de zonas orbiculares algo hundidas, y mandíbula discretamente pequeña), que su diagnóstico clínico ofrece pocas dudas antes de confirmarse la malformación cardíaca (estenosis aórtica supra-ventricular) que presentan el 75% de los casos<sup>8</sup>.

En la actualidad, las consultas de neurología pediátrica de niños con síndrome de Williams-Beuren están entre las más usuales de los síndromes dismórficos-encefalopáticos, con mayor frecuencia que otros síndromes como el de Sotos, el *Kabuki make-up*, el de Prader-Willi o el de Rett, e incluso que las cromosomopatías consideradas más frecuentes como el síndrome del cromosoma X-frágil. Hay series personales que refieren 165 casos<sup>9</sup> y tres instituciones alemanas reúnen 244 casos, centrados fundamentalmente en servicios de cardiología infantil<sup>10</sup>.

En este trabajo se expone la experiencia sobre el síndrome de Williams-Beuren a través los 82 casos estudiados desde el inicio del servicio de neurología pediátrica en 1965 hasta el final de 2002.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado retrospectivamente 82 casos, 47 varones y 35 mujeres, con edades comprendidas entre recién nacidos y 16 años (edad media, 5 años).

Todos los casos fueron estudiados entre el 1 de agosto de 1965 y el 31 de diciembre de 2002. El motivo de la consulta fue el retraso en la evolución psicomotriz y la hiperactividad en 59 casos (72%), cardiopatía congénita en 20 casos (24,5%), cardiopatía y retraso en la evolución psicomotriz en 2 casos (1,75%) y otros motivos, fundamentalmente hipocrecimiento, en 2 casos (1,75%). Aun-

que todos los casos excepto cuatro (que ya habían sido estudiados cardiológicamente en otros hospitales previamente) fueron visitados en el servicio de cardiología pediátrica, la mayoría de los pacientes venían dirigidos al servicio de neurología pediátrica y un porcentaje mucho menor a endocrinología pediátrica. Generalmente también se realizó estudio nefrológico, aunque no se efectuó de manera sistemática en todos los casos.

El estudio de los pacientes consistió básicamente en una historia clínica en la que se indagaba la evolución del embarazo y parto, peso al nacer, evolución psicomotriz, práctica de test mental cuando el paciente tenía edad para colaborar (tests de Terman y Raven en los primeros tiempos y, últimamente, la Escala de Inteligencia de Weschler para Niños [Weschler Intelligence Scale for Children, WISC] en su versión normal y revisada [WISC-R]), edad del niño en que apreciaron el aspecto peculiar de la cara, analítica de sangre y orina completa con búsqueda especial de cifras de calcio en ambas. La cara era el primer signo de sospecha del síndrome desde el año de edad (fig. 1) y la principal alteración que lleva a completar el estudio, a esta edad, fundamentalmente desde el punto de vista cardiológico. En los años posteriores, los rasgos dismórficos propios del síndrome son todavía más significativos (figs. 2-4).

En los casos con mayor retraso psicomotor que se estudiaron entre 1965 y 1974 se realizó un estudio neumoencefalográfico cerebral, siendo un total de 18 pacientes. Desde 1975 a 1985 se realizó tomografía computarizada (TC) en 11 casos. Desde 1986 hasta la actualidad se han practicado estudios por resonancia magnética (RM) a



**Figura 1.** Niño de 11 meses mostrando ya de forma clara una facies típica de síndrome de Williams-Beuren.



**Figura 2.** Niña de 6 años con aspecto facial característico a la que se va "alargando" la cara.



**Figura 3.** Preadolescente varón con exacerbación de los rasgos dismórficos faciales propios del síndrome de Williams-Beuren.

12 niños. Desde 1997 se realizó investigación de la deleción en el cromosoma 7q11-23 en los casos que clínicamente son sugerentes de presentar el síndrome de Williams-Beuren. Para ello se realizó cariotipo de alta resolución y técnica de hibridación *in situ* con la sonda correspondiente.



**Figura 4.** Varón adolescente con las típicas alteraciones faciales y bucales (labios gruesos y dientes pequeños y muy separados) en el que ya está presente la prominencia del bioides (nuez) en el cuello.

## RESULTADOS

La gestación había sido normal en la mayoría de los casos. El parto fue a término en 79 de los pacientes. Hubo un varón que nació prematuramente a los 7 meses de gestación con un peso de 1.400 g, y dos niñas que nacieron independientemente de parto provocado a los 10 meses de gestación, con peso de 2.600 y 2.350 g, respectivamente. De los 79 casos que nacieron a término, se consignó el peso al nacimiento en 31 casos; menor de 3.000 g en 20 casos (65%), entre 2.000 y 2.500 g en 8 niños, y menor de 2.000 g en dos. Sólo 2 pacientes varones sobrepasaban los 4 kg al nacer. Ocho de los niños, cuatro de cada sexo, fueron operados de hernia inguinal bilateral a lo largo de los primeros 2 meses de vida.

El inicio de la marcha fue en general tardío (tabla 1). El desarrollo del lenguaje en general fue bastante paralelo, aunque levemente más tardío, que el de la marcha. Sólo 4 casos (5%) iniciaron el habla alrededor del año. En la mayoría de los casos en los que está consignado este parámetro, que son los mismos en los que se anotó el inicio de la marcha, está situado entre los 18 meses y los 3 años, siendo la edad más mencionada los 2 años.

Presentaron cardiopatía 70 de los 82 pacientes (85,4%), mientras que no pudo observarse ninguna alteración en

12 casos (14,6%). Los diferentes tipos de cardiopatía quedan expresados en la tabla 2. De los 4 casos con coartación aórtica, dos la tenían de grado leve que no precisó intervención quirúrgica y dos grave, que precisó corrección quirúrgica. Ello resolvió la hipertensión arterial que presentaban en miembros superiores. Sin embargo, uno de ellos, en el que se asociaba hipertrofia global del corazón de causa no determinada, falleció al año tras haber permanecido una gran parte de su existencia hospitalizado en cuidados intensivos, aunque la coartación aórtica había quedado perfectamente corregida. En 2 pacientes operados de la estenosis aórtica supraaórtica quedó estenosis residual.

En los controles nefrológicos se encontraron trastornos menores en 4 casos (estenosis de una arteria renal, que no se acompañaba de hipertensión arterial en 2 casos, riñón único hipertrófico en un caso y reflujo ureteral en otro). No se encontró ningún caso con nefrocalcinosis. Tampoco se pudo constatar una hipercalcemia patológica en ninguno de los pacientes.

No fue posible evaluar el cociente intelectual (CI) en todos los casos. Existe constatación de evaluación en 37 casos (45%), todos ellos comprendidos entre los 5 y los 16 años. Sólo cinco mostraban un CI por encima de 85, es decir, en puntuaciones que se consideran normales, pero todos ellos eran niños próximos a los 5 años. Cuando los tests se repetían en años posteriores, la puntuación bajaba, disminuyendo entonces el CI a valores "límite" (entre 70 y 85). Sólo 2 niños mostraron CI entre 70 y 75 en las primeras evaluaciones. En 14, se obtuvo CI entre 50 y 70 (niveles de retraso discreto y moderado). El resto de los pacientes (alrededor del 50% de los evaluados) dieron CI inferior a 50 (niveles de retraso psíquico importante).

Dos pacientes evolucionaron con escoliosis, que era leve en uno y no precisó tratamiento ortopédico ni quirúrgico, y grave en otro, que hizo precisa la corrección quirúrgica cuando tenía 15 años.

Un hecho casi constante en los niños y niñas mayores de 5-6 años era la verborrea y desinhibición con todos los signos de trastorno por déficit de atención con hiperactividad, con muy poca capacidad para la continuidad, buena memoria visual, auditiva y anecdótica, y muy mala coordinación motriz.

El estudio cromosómico mostró la delección en el cromosoma 7q11.23 en 11 de los 13 casos de esta serie estudiados y constatados de presentar síndrome de Williams-Beuren (84,6%).

## DISCUSIÓN

El síndrome de Williams-Beuren se manifiesta como pocos otros trastornos neurodismórficos con tan recortados y claros síntomas. Casi siempre se presenta de forma esporádica, pero existen algunas descripciones de casos familiares<sup>3,11</sup>. Retraso mental importante, cardiopatía con-

TABLA 1. Inicio de la marcha

Inicio de la marcha	Casos (%)
Antes de los 15 meses	8 (10)
Entre 16 meses y 2 años	37 (45)
Entre los 2 y los 3 años	8 (10)
Marcha tardía (no especificación del tiempo)	29 (35)

TABLA 2. Tipos de cardiopatía

	Casos (%)
Presencia de cardiopatía	70 (85,4)
Sin cardiopatía	12 (14,6)
Estenosis aórtica supraaórtica grave (operada)	13 (27)
leve (no precisaron cirugía)	36 (73)
Estenosis aórtica + estenosis pulmonar	10 (12,2)
Estenosis pulmonar periférica	4 (5)
Coartación aórtica	4 (5)
Hipertrofia de ventrículo izquierdo con bloqueo de rama	2 (2,5)
CIA tipo <i>ostium secundum</i>	1 (1,25)

CIA: comunicación interauricular.

génita y delección en el cromosoma 7q11.23 son los tres pilares diagnósticos.

Las peculiaridades faciales descritas en la introducción, en grado mayor o menor, se han visto expresadas en el 100% de los casos. El peso al nacer suele ser algo más bajo del promedio normal (el 65% de nuestros casos evaluados pesaba menos de 3.000 g al nacimiento); su crecimiento somático también suele llevarse con cierto retraso, especialmente durante los primeros años de la vida en que se han observado percentiles bajos en la talla<sup>3,12</sup>. La pubertad, sin embargo, puede presentarse a veces de forma algo precoz<sup>3,12</sup>. No se han encontrado diferencias de talla entre los niños con síndrome de Williams-Beuren que mostraban cardiopatía y los que no la tenían<sup>9</sup>.

Los pacientes presentan envejecimiento temprano (canas, engrosamiento nasal, etc.) y los signos propios de edades adultas como la presentación de problemas médicos multisistémicos progresivos<sup>13</sup>.

El nivel psíquico es en general considerablemente más bajo que el de la población general, situando la mayoría de los autores el CI de los pacientes con síndrome de Williams-Beuren entre 40 y 80<sup>14</sup>, que disminuye a medida que pasan los años<sup>14</sup>. Los niños muestran buena memoria visual y aceptable comprensión gramatical que contrasta con los bajos niveles de coordinación motriz y habilidad de manos y pies para la motricidad fina e incluso para la grosera<sup>15</sup>. Inseguridad emocional (ansiedad), déficit de atención con o sin hiperactividad y trastornos del comportamiento, consistentes fundamentalmente en reaccio-

nes neuróticas y comportamiento antisocial son referidos con frecuencia<sup>16</sup>. Dos tercios de los padres de niños con síndrome de Williams-Beuren consideran que sus hijos son "difíciles"<sup>17</sup>. El retraso en el inicio del lenguaje es evidente en la mayoría de los casos, como ocurre en los de nuestra serie, aunque luego parecen compensarlo con cierta verborrea y desinhibición, así como cierta corrección gramatical y una buena memoria verbal<sup>18</sup>.

Todas las publicaciones referidas a adultos, que son escasas y con casuísticas bajas en su mayoría, ponen en evidencia que son personas que viven bajo la protección de la familia o internados en centros de acogida<sup>12,13,19</sup>. En cualquier caso, puede apreciarse que son personas solitarias, con aspecto de preocupación, que les cuesta estar parados y centrarse en alguna actividad, miedosos, irritables, inquietos, que se quejan constantemente de achaques y dolores, egoístas, con problemas de humor, a veces con dificultades para comer (tienen mala dentadura) y para dormir, ruidosos y, entre una cuarta parte y un tercio de ellos, también desobedientes.

Los estudios de RM cerebral han mostrado generalmente normalidad, y, entre las aportaciones, señalar 12 de nuestros casos (incluido uno con síndrome de West) en los que no pudo encontrarse alteración alguna. Los estudios de RM espectroscópica en niños y adultos afectados han mostrado, por el contrario, alteraciones bioquímicas en los hemisferios cerebrales, consistentes en disminución del fosfomonoéster, y en el cerebelo, en el que las relaciones colina y creatina con el N-acetil-aspartato estaban significativamente elevadas, mientras que la relación colina/creatina no estaba alterada<sup>20</sup>. Ello sugería una disminución del marcador neuronal N-acetil-aspartato en el cerebelo.

La estenosis aórtica supra-avalvular es indudablemente la cardiopatía congénita más frecuente en el síndrome de Williams-Beuren; se ha descrito en el 100 % de diversas series<sup>1,2,21</sup>, en el 97<sup>22</sup> y el 70 %<sup>23</sup>, pero parece que la prevalencia real se sitúa alrededor del 75 %<sup>7</sup>. El diagnóstico de la malformación vascular se hace casi siempre en los primeros años de vida y más raramente en la edad adulta<sup>13</sup>. Otros tipos de cardiopatías, como coartación aórtica, estenosis pulmonar periférica, prolapso mitral, comunicación interventricular e hipertrofia ventricular hacia alcanzar el porcentaje de pacientes con algún tipo de cardiopatía hasta un 85 %. La muerte de los pacientes con síndrome de Williams-Beuren puede suceder de forma súbita, habiendo series en las que se incluyen hasta 10 casos<sup>24</sup>. También se han visto infartos miocárdicos secundarios a estrechamiento coronario<sup>25</sup>. Se ha observado que las malformaciones cardíacas son más graves en los varones que en las mujeres y se especula con que ello puede ser debido a efectos hormonales prenatales<sup>26</sup>. La sintomatología suele mejorar a partir del año de edad<sup>27</sup>. La hipoplasia vascular puede afectar a la aorta entera<sup>13</sup>.

Recientemente se ha referido hipertensión portal, es decir, afectación venosa, que conducía a la esplenomegalia y a la pancitopenia en 2 adultos afectados<sup>28</sup>.

Las alteraciones renales constituyen una incidencia menor entre las principales alteraciones del síndrome, habiéndose encontrado en porcentajes que van desde el 18<sup>62,63</sup> al 41 % de los casos<sup>29</sup>. Las alteraciones incluían agenesia o duplicación renal, reflujo vesicourinario, estrechamiento discreto de la arteria renal y nefrocalcinosis, que podía alterar la función renal. La nefrocalcinosis se debía a la hipercalcemia idiopática en los pocos casos en que se encontraba. La hipertensión arterial es más frecuente en adultos que en niños con síndrome de Williams-Beuren<sup>3</sup>. La hipercalcemia fue asociada al síndrome durante los primeros años del conocimiento de este trastorno y si bien se supo desde el principio que su presencia es transitoria<sup>6</sup>, pronto se conoció también que su padecimiento es minoritario.

Un gran paso en el conocimiento del origen del síndrome de Williams-Beuren vino dado en 1993 con el descubrimiento del gen de la elastina en el cromosoma 17q11.23, en cuya localización sufría una translocación, que iba asociada a la estenosis aórtica supra-avalvular<sup>30</sup>. La microdelección se observa en más del 95 % de los casos (aunque, en nuestra serie, corta y sin valor estadístico, sólo se encontrara en el 84,6%), es aproximadamente de 1,5 Mb y presenta un tamaño uniforme y muy similar entre casi todos los pacientes afectados, situándose el gen de la elastina en el punto medio entre los dos extremos de la delección<sup>31</sup>. Las delecciones provienen en cantidades similares de los cromosomas paternos y maternos y no parece existir influencia de la edad en su presencia. La zona de la delección, de aproximadamente 1,5 Mb, contiene entre 25 y 30 genes<sup>32,33</sup>.

Pese a los avances en la secuenciación e identificación del gen, llevada en los últimos años<sup>31-39</sup>, queda todavía mucho por conocer sobre la contribución de cada uno de estos genes en la presencia de alteraciones específicas, así como sobre sus mecanismos patogénicos subyacentes. Se han referido diferencias en la intensidad de la enfermedad que muestran los pacientes afectados y que haploinsuficiencias de determinadas partes de la zona donde está la delección pueden hacer que el paciente muestre hechos aislados del cuadro, pero no el síndrome de Williams-Beuren completo<sup>37</sup> debido a que estas zonas codifican subunidades de proteínas concretas. Por el momento, la elastina es la sustancia cuya función y participación en esta enfermedad es la más conocida. La elastina es el principal componente de la matriz extracelular de las arterias, piel, pulmones y quizás otras estructuras. Por ello, su desarrollo normal es esencial para la morfogénesis arterial<sup>40,41</sup>. Su función es la de estabilizar la estructura arterial regulando la proliferación y organización del músculo liso de los vasos y la buena distribución de las fibras elásticas. Mutaciones en los alelos que codifican la elastina

pueden hacer que la falta de ésta vaya acompañada de un desmesurado crecimiento de la capa de músculo liso de la pared arterial a la que, en algunos casos, llega a obliterar totalmente<sup>40,41</sup>, aunque los grados de afectación pueden depender también de la mayor o menor severidad de la delección genética. A la vista de las características de los pacientes con síndrome de Williams-Beuren, los defectos de la elastina también parecen influir en el aspecto peculiar de su cara y en su fácil fatigabilidad a la que podría contribuir no sólo el problema cardíaco, sino también el pulmonar. La hemizigosis del gen *ELN* (que codifica la elastina) es la responsable de la enfermedad cardíaca, pero el estudio de la hemizigosis de otros genes, como el *LIMK1* (que codifica la proteína tirosinasa que tiene expresión en el desarrollo cerebral) y el gen *STX1A* (que codifica un componente del aparato sináptico neuronal), que, *a priori*, podrían hacer pensar que participarían en otros tipos de sintomatología, como podría ser la neurológica, no se ha confirmado todavía que tengan influencia en ella<sup>38</sup>. No obstante, estudios experimentales en ratones a los que se elimina el gen *LIMK1* han mostrado alteraciones en el aspecto de las espículas dendríticas, lo que interfiere en la función sináptica y, cuando faltan las dos copias del gen, estos ratones aumentan su actividad motriz, cosa que no ocurre si sólo falta una copia<sup>42</sup>. Estos hechos podrían relacionarse con la hiperactividad y desinhibición de los niños con síndrome de Williams-Beuren. El modelo de ratón ha servido para el estudio de otros genes, como el *CYLN2*, que codifica una proteína que interviene en funciones neuronales tanto motoras como psíquicas a ciertos niveles del cerebro, apreciándose las manifestaciones clínicas en el ratón sólo con la pérdida de una sola copia<sup>43</sup>. Otro gen importante relacionado con el síndrome es el *GTF2IRD1*<sup>44</sup> cuya participación en las alteraciones clínicas todavía está poco estudiada pero que probablemente conoceremos en tiempos próximos. Recientemente se ha especulado con la participación de la proteína de choque térmico 27 (*heat shock protein 27*, HSP27), proteína oligomérica, que aumenta enormemente con el calor y con otras situaciones de estrés. Es una de las proteínas localizadas en el 7q11.23, que se unen a la actina y participan en la regulación de la migración, proliferación, secreción e interacción neuronal, relacionándose por ello con los problemas intelectuales de los afectados<sup>45</sup>. El hecho de que el síndrome no se asocie con malformaciones cerebrales, al menos macroscópicas y perceptibles por RM (no fueron observadas en un importante número de casos estudiados por nosotros) hace mirar esta posibilidad etiopatogénica con las reservas científicas de todo hecho todavía no confirmado.

## BIBLIOGRAFÍA

- Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961;24:1311-8.
- Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 1962;26:1235-40.
- Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: Physical characteristics. *J Pediatr* 1988;113:318-26.
- Kotzot D, Bernasconi F, Brecevic L, Robinson WP, Kiss P, Kosztolanyi G, et al. Phenotype of the Williams-Beuren syndrome associated with hemizygoty at the elastin locus. *Eur J Pediatr* 1995;154:477-82.
- Nickerson E, Greenberg F, Keating M, McCaskill C, Shaffer L. Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in ~ 90 % of patients with Williams syndrome. *Am J Hum Genet* 1995;56:1156-61.
- Black JA, Bonham-Carter RE. Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcemia. *Lancet* 1963;2:745-8.
- Donnai D, Karmiloff-Smith A. Williams syndrome: From genotype through to the cognitive phenotype. *Am J Med Genet (Sem Med Genet)* 2000;97:164-71.
- Hallidie-Smith KA, Karas S. Cardiac anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Arch Dis Child* 1988;63:809-13.
- Pankau R, Partsch CJ, Gosch A, Oppermann HC, Wessel A. Statural growth in Williams-Beuren syndrome. *Eur J Pediatr* 1992;151:751-5.
- Partsch CJ, Dreyer G, Gosh A, Winter M, Schneppenheim R, Wessel A, et al. Longitudinal evaluation of growth, puberty and bone maturation in children with Williams syndrome. *J Pediatr* 1999;134:82-9.
- Ounap K, Laidre P, Bartsch O, Rein R, Lipping-Sitska M. Familial Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1998;80:491-3.
- Pagon RA, Bennett FC, La Veck B, Stewart KB, Johnson J. Williams syndrome: Features in late childhood and adolescence. *Pediatrics* 1987;80:85-91.
- Morris CA, Leonard CO, Dilts C, Dempsey S. Adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1990;35(Suppl 6):102-7.
- Gosch A, Pankau R. Longitudinal study of the cognitive development in children with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1996;61:26-9.
- Bellugi U, Bihle A, Jernigan T, Trauner D, Doherty S. Neuropsychological, neurological, and neuro-anatomical profile of Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1990;35(Suppl 6):115-25.
- Udwin O, Yule W. An cognitive and behavioural phenotype in Williams syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 1991;13:232-44.
- Tomc SA, Williamson NK, Pauli RM. Temperament in Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1990;36:345-52.
- Grant J, Karmiloff-Smith A, Gathercole SE, Paterson S, Howlin P, Davis M, et al. Phonological short-term memory and its relationship to language in Williams syndrome. *Cogn Neuropsychiatry* 1997;2:81-99.
- Fryns JP, Borghgraef M, Volcke P, Van den Berghe H. Adults with Williams syndrome [carta]. *Am J Med Genet* 1991;40:253.
- Rae C, Karmiloff-Smith A, Lee MA, Dixon RM, Grant J, Blamire AM, et al. Brain biochemistry in Williams syndrome: evidence for a role of the cerebellum in cognition? *Neurology* 1998;51:33-40.
- Beuren AJ, Schulze C, Eberle P, Harmjanz D, Apitz J. The syndrome of supravalvular aortic stenosis peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *Am J Cardiol* 1964;13:471-82.
- Wessel A, Pankau R, Rececioglu 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.

23. Wu YQ, Sutton VR, Nikerson E, Lupski JR, Potocki L, Korenberg JR, et al. Delineation of the common critical region in Williams syndrome and clinical correlations of growth, heart defects, ethnicity, and parenteral origin. *Am J Med Genet* 1998;78:82-9.
24. Bird LM, Billman GF, Lacro RV, Spicer RL, Jariwala LK, Hoyme HP, et al. Sudden death in Williams syndrome: Report of ten cases. *J Pediatr* 1996;129:926-31.
25. Terhune PE, Buchino JJ, Rees AH. Myocardial infarction associated with supraaortic stenosis. *J Pediatr* 1985;106:251-4.
26. Sadler LS, Pober BR, Grandinetti A, Scheiber D, Fekete G, Sharma AN, et al. Differences by sex in cardiovascular disease in Williams syndrome. *J Pediatr* 2001;139:849-53.
27. Eronen M, Peippo M, Hippala A, Raatika M, Arvio M, Johansson R, et al. Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet* 2002;39:554-8.
28. Del Campo Casanelles M, Gil-Fernández JJ, Magano Casero LF, García Bengoechea M, Serrano R, Fernández Rañada JM, et al. Portal hipertensión in Williams syndrome: Report of two patients. *Am J Med Genet* 2003;118A:372-6.
29. Ingelfinger JR, Newburger JW. Spectrum of renal anomalies in patients with Williams syndrome. *J Pediatr* 1991;119:771-3.
30. Curran ME, Atkinson DL, Ewart AK, Morris CA, Leppert MF, Keating MT. The elastin gene is disrupted by a translocation associated with supraaortic stenosis. *Cell* 1993;73:159-68.
31. Pérez-Jurado LA, Peoples R, Kaplan P, Hamel BCJ. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. *Am J Hum Genet* 1996;59:781-92.
32. Peoples R, Franke Y, Wang YK, Pérez-Jurado L, Paperna T, Cisco M, et al. A physical map, including a BAC/PAC clone containing, of the Williams-Beuren syndrome deletion region at 7q11.23. *Am J Hum Genet* 2000;66:47-68.
33. Merla G, Ucla C, Guipponi M, Reymond A. Identification of additional transcripts in the Williams-Beuren syndrome critical region. *Hum Genet* 2002;110:429-38.
34. Bayés M, Magano LF, Rivera N, Flores R, Pérez-Jurado LA. Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. *Am J Hum Genet* 2003;73:131-51.
35. Pérez-Jurado LA, Wang YK, Peoples R, Coloma A, Cruces J, Francke U. A duplicated gene in the breakpoint regions of the 7q11.23 Williams-Beuren syndrome deletion-encodes the initiator binding protein TFH-I and BAP-135, a phosphorylation target of BTK. *Hum Mol Genet* 1998;7:325-34.
36. Pérez-Jurado LA. Williams-Beuren syndrome: A model of recurrent genomic mutation. *Horm Res* 2003;59(Suppl 1):106-13.
37. Gagliardi C, Bonagli MC, Selicorni A, Bogatti R, Giorda R. Unusual cognitive and behavioural profile in a Williams syndrome patient with atypical 7q11.23 deletion. *J Med Genet* 2003;40:26-30.
38. Tassabehji M, Metcalfe K, Karmiloff-Smith A, Carette MJ, Grant J, Dennis N, et al. Williams syndrome: Use of chromosomal microdeletions as a tool to dissect cognitive and physical phenotypes. *Am J Hum Genet* 1999;64:118-25.
39. Valero MC, De Luis O, Cruces J, Pérez Jurado LA. Finescale comparative mapping of the human 7q11.23 region and the orthologous region on the mouse chromosome 5G: The low-copy repeats that flank the Williams-Beuren syndrome deletion arose at breakpoint sites of an evolutionary inversion (S). *Genomics* 2000;69:1-13.
40. Li DY, Brooke B, Davis EC, Mecham RP, Sorensen LK, Boak BB, et al. Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. *Nature* 1998;393:276-80.
41. Li DY, Faury G, Taylor DG, Davis EC, Boyle WA, Mecham RP, et al. Novel arterial pathology in mice and human hemizygous for elastin. *J Clin Invest* 1998;102:1783-7.
42. Meng Y, Zhang Y, Tregoubov V, Janus C, Cruz L, Jackson M, et al. Abnormal spine morphology and enhanced LTP in Limk-1 Knockout mice. *Neuron* 2002;35:121-33.
43. Hoogenraad CC, Koekkoek B, Akmanova A, Krugers H, Dorland B, Miedema M, et al. Targeted mutation of Cyln 2 in the Williams syndrome critical region links CLIP-115 haploinsufficiency to neurodevelopmental abnormalities in mice. *Nat Genet* 2002;32:117-27.
44. Durkin ME, Keck-Waggoner CL, Popescu NC, Thorgerirsson SS. Integration of a c-myc transgene results in disruption of the mouse Gtf2ird1 gene, the homologue of the human GTF2IRD1 gene hemizygously deleted in Williams-Beuren syndrome. *Genomics* 2001;73:20-7.
45. Stock AD, Spallone PA, Dennis TR, Netski D, Morris CA, Mervis CB, et al. Heat shock protein 27 gene: chromosomal and molecular location and relationship to Williams syndrome. *Am J Med Genet* 2003;120A:320-5.