

CAPÍTULO XI

SÍNDROME DE WILLIAMS

NATALIA GONZÁLEZ FERNÁNDEZ* Y MARCO UYAGUARI QUEZADA**

**Facultad de Educación de la Universidad de Cantabria.*

***Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla*

1. DESCRIPCIÓN DEL SÍNDROME

1.1. Historia, etiología, tipología e incidencia

En 1961 el cardiólogo neocelandés Joseph Williams, describió por primera vez un grupo de pacientes pediátricos que compartían determinadas características clínicas, entre las que destacaban unos rasgos faciales particulares, enfermedad cardiovascular y un perfil cognitivo específico. Otras características clínicas significativas incluyen hipercalcemia, retraso mental, personalidad gregaria, y crecimiento deficiente.

Actualmente se sabe que la mayoría de los individuos con diagnóstico clínico de Síndrome de Williams (SW) tienen una delección de genes contiguos en una

localización específica de la región cromosómica 7q11.23, que incluye la delección de un alelo del gen denominado elastina, que está implicado en los problemas vasculares. Esta región contiene al menos 15 genes conocidos, pero el único que se ha relacionado definitivamente con las características clínicas del síndrome de Williams es el locus elastina. La monosomía funcional de elastina es la causante de la estenosis aórtica supra valvular y probablemente esté implicada en otras características clínicas del síndrome como la estenosis de la arteria renal, hipertensión arterial, voz ronca, genitales pequeños, envejecimiento prematuro de la piel, y quizá alguna de las características faciales. Sin embargo, individuos diagnosticados de estenosis aórtica supra valvular aislada debido a mutaciones o pequeñas delecciones en el gen elastina, no tienen características faciales, hipercalcemia ni retraso mental propio del síndrome de Williams. Basándose en estas observaciones, el síndrome de Williams se considera un verdadero síndrome de genes contiguos, con otros genes adyacentes implicados probablemente en el desarrollo total del fenotipo. Los síndromes de genes contiguos fueron descritos antes del descubrimiento de su etiología cromosómica, las anomalías citogenéticas a veces solamente son detectables con análisis cromosómicos de alta resolución, y no todos los pacientes tienen anomalías citogenéticas visibles, pero pueden tener delecciones submicroscópicas detectables con métodos moleculares, se piensa que están involucrados múltiples loci no relacionados pero físicamente cercanos a la región crítica implicada.

Este raro desorden genético tiene una prevalencia aproximada de 1/20.000 en la población general, sin diferencia entre sexos, grupos étnicos ni país de origen.

2. CARACTERÍSTICAS BIOMÉDICAS, PSICOLÓGICAS, CONDUCTUALES Y SOCIALES

2.1. Características biomédicas

Los niños con síndrome de Williams son a menudo postérminos y pequeños para la edad gestacional, es frecuente el retraso de crecimiento intrauterino que posteriormente se continúa con fallo del crecimiento asociado a dificultades para la alimentación, reflujo gastroesofágico, dificultad para succionar, problemas para deglutir y vómitos. Se han descrito episodios de llanto prolongado catalogados como cólicos del lactante más allá del periodo habitual pudiendo estar relacionados con reflujo gastroesofágico, estreñimiento crónico e hipercalcemia idiopática.

Otras características de los primeros años de vida incluyen estrabismo, otitis media crónica, prolapso rectal, hernia inguinal y problemas cardiovasculares. En la infancia es común la estenosis pulmonar periférica que tiende a mejorar con el tiempo, al contrario de lo que sucede con la estenosis aórtica supraavalvular.

El síndrome de Williams es un trastorno multisistémico. Los problemas cardiovasculares pueden afectar a cualquier arteria. La afectación más común es la estenosis aórtica supraavalvular, que puede manifestarse con diferentes grados de severidad, desde una estenosis leve hasta una verdadera hipoplasia aórtica difusa, que puede conducir finalmente a insuficiencia cardíaca. Algunos casos de muerte súbita descritos en el síndrome de Williams, podrían explicarse por afectación de las arterias coronarias. La estenosis de la arteria renal puede explicar la hipertensión arterial de algunos adolescentes y adultos. La presencia de dolor abdominal en ocasiones puede estar relacionada con estenosis de las arterias mesentéricas. En adultos se han descrito prolapso valvular mitral e insuficiencia aórtica.

Existen problemas en la transición de la alimentación con leche materna o fórmula a comida sólida. Pueden presentar anomalías dentarias como microdentia, hipoplasia de esmalte y maloclusión. Una característica común en niños y adultos es el dolor abdominal crónico, como posibles causas se incluyen RGE, hernia hiatal, enfermedad ulcero-péptica, colelitiasis, diverticulitis, enfermedad isquémica intestinal, estreñimiento crónico y somatización por ansiedad. En los niños es frecuente la enuresis. Se han descrito anomalías estructurales del tracto urinario hasta en un 20 % de pacientes, nefrocalcinosis hasta en un 5%, estenosis de la arteria renal en un 50% e infección crónica del tracto urinario en un 30% de adultos. Son frecuentes los divertículos vesicales.

La laxitud articular de los niños pequeños lleva al desarrollo de posturas compensatorias anómalas para conseguir estabilidad. Niños más grandes y adultos con síndrome de Williams, tienen típicamente hipertonía e hiperactividad de los reflejos tendinosos profundos. Puede producirse una hipertonía gradual de las cuerdas tendinosas del talón que provocan una marcha rígida y torpe, con alteraciones en la columna vertebral en la adolescencia.

2.2. Características psicológicas

2.2.1. Características psicomotoras

Los niños con síndrome de Williams, por lo general comienzan a caminar más tarde de lo que normalmente se espera. Esto se debe a una combinación de problemas de coordinación, equilibrio y fuerza que afectan al sistema muscular y esquelético (laxitud o contracturas articulares, alteraciones de la columna, bajo

tono muscular), el aparato digestivo (estreñimiento crónico, hernias inguinales), al sistema urinario (incontinencia, enuresis) a los ojos (estrabismo, iris estrechados, miopía) y a la motricidad fina (dificultades que surgen a una edad muy temprana).

2.2.2. Características cognitivas

Presentan un retraso mental variable, de leve a moderado, con un CI medio de 60-70 (se considera normalidad por encima de 80). Existe una asimetría mental que se manifiesta en déficits en áreas como la psicomotricidad y la integración visual motora, mientras que en otras facetas están casi preservadas, como el lenguaje, o incluso, más desarrolladas, como es el caso del sentido de la musicalidad.

2.2.3. Lenguaje y habla

Los niños con el síndrome de Williams usualmente son muy sociales y comunicativos de una forma no verbal desde los primeros años de vida. Usan expresiones faciales, contacto visual y eventualmente gestos para comunicarse.

Comienzan a hablar más tarde de lo que normalmente se espera. Hay una gran variedad en el curso del desarrollo temprano del lenguaje pero, por lo general, alrededor de los 18 meses de edad. Muchos niños comienzan a hablar con oraciones completas aproximadamente a los 3 años y alrededor de los 4 ó 5 años, el lenguaje se convierte en un modo de sentirse fuertes.

Características del lenguaje

- Retraso variable en su adquisición.
- Tendencia a la verborrea.
- Comprensión inferior a la expresión.
- Vocabulario amplio y bien contextuado.
- Frases gramaticalmente correctas, con utilización de estructuras complejas.
- Abundancia de frases hechas y expresiones rebuscadas.

- Temas restringidos y a menudo repetitivos.
- Baja noción de economía de información en el mensaje.

Tabla 1. Resumen de las características del lenguaje.

2.2.4. Características conductuales

La gran mayoría se caracteriza por una buena conducta social. En algunos casos puede ocasionalmente darse crisis de angustia agudas. Son extremadamente corteses y educados. Por lo general no sienten temor hacia las personas extrañas, confían en ellas y muestran mayor interés por relacionarse con adultos que con personas de su misma edad. Suelen tener miedo a los sonidos altos o al contacto físico y una afinidad por la música.

2.2.5. Personalidad

La mayoría de las personas con SW tienen una personalidad ansiosa, con preocupaciones excesivas por temas recurrentes. Son muy acogedores y sensibles a los sentimientos ajenos, muy empáticos. Tienden a explorar sin medir las consecuencias de sus acciones.

Cuando llegan a la adultez, pueden reprimirse bastante. Es probable que las niñas adolescentes pasen por una etapa depresiva pues empiezan a sentirse solas, de repente son discriminadas, se frustran por no conseguir pareja fácilmente... Es necesario ayudarles a hacer frente a todos los impedimentos y dificultades que nuestra sociedad revierte sobre las personas consideradas como diferentes.

2.2.6. Características del aprendizaje

La mayoría de los niños con el síndrome tienen algunas dificultades de aprendizaje, pero aparecen con un amplio rango de severidad.

Los niños con SW tienden a mostrar variedad en el nivel de sus habilidades según las estadísticas. Suelen tener áreas relativamente predecibles de puntos fuertes y puntos débiles, aunque hay excepciones. Por ejemplo, no sería extraño para un niño de 6 años con el síndrome tener un vocabulario y un fondo de infor-

mación comparable a los de un niño normal de esa edad, mientras que en sus habilidades para la lectura y la matemática se sitúa en un nivel de 3 años. Por esto, establecer el nivel de inteligencia y determinar la ubicación óptima en la clase son procesos desafiantes.

2.2.6.1. Puntos fuertes del aprendizaje

- *Vocabulario expresivo.* Es el área en el que obtienen puntuaciones más altas en las pruebas acordes a su edad. Es común que los niños con SW empleen palabras y frases inusuales en sus mensajes debido a una combinación de memoria auditiva excelente y dificultades en el procesamiento del lenguaje. El resultado, es un lenguaje codificado “a pedazos”. Es importante no esperar que todas las áreas del funcionamiento del niño estén al nivel de su vocabulario.
- *Memoria a largo plazo.* Una vez que los niños con SW han obtenido una información, tienden a retenerla con mucha precisión -esto es aplicable tanto al material académico como a eventos, nombres, etc.-, aunque puede resultar difícil iniciar la enseñanza de materiales nuevos, vale la pena el esfuerzo ya que lo que aprenden por lo general es retenido.
- *Hiperacusis / audición sensible.* La sensibilidad auditiva encontrada en muchos niños con SW puede ser enfatizada en el desarrollo de la lectura. Diferentes enfoques fonéticos en la lectura a menudo le ayudan mucho ya que es capaz de escuchar los sonidos de las letras y usarlos para desarrollar la habilidad de encontrar palabras.
- *Habilidad para conseguir información de cuadros tales como fotos, ilustraciones, videos, etc.* Estos medios deben ser utilizados extensivamente como apoyos a la enseñanza verbal. Los niños con este síndrome a menudo son particularmente motivados a trabajar con material orientado a los dibujos.
- *Habilidad para aprender a través de experiencias reales.* Un enfoque en el hacer (no sólo ver o escuchar) puede ayudar a estos niños a prolongar la atención.
- *Habilidad musical.* Una habilidad musical extraordinaria parece ser más común en niños con SW que en otros niños. El amor y sensibilidad por la

música es bastante común en estos niños. Utilizar canciones e instrumentos musicales puede ser ideal para experiencias sociales, tiempo libre, etc. Y puede ser incorporado en el programa de matemáticas y lenguaje.

- *Memoria auditiva de corto y largo alcance.* Este es un punto fuerte útil para enfatizar la enseñanza de la lectoescritura. Por ejemplo, los niños preescolares a menudo pueden memorizar canciones y libros de cuentos y comienzan a seguir el texto, mucho antes de estar preparados para leer.
- *Interés y alta conciencia en cuanto a las emociones de otros.* Los niños con SW a menudo son altamente empáticos. Por ejemplo, pueden notar cambios leves en el humor de un adulto, o derramar lágrimas de compasión cuando otro niño es reprendido.
- *Habilidad para iniciar conversación / interacción social.* Una fuerte motivación para interactuar socialmente puede ser útil en la enseñanza-aprendizaje. Por ejemplo, los niños pueden ser agrupados por pares para trabajar juntos en proyectos.

2.2.6.2. Puntos débiles del aprendizaje

- *Tareas que requieren habilidades finas de integración, motoras o visuales,* incluyendo: tareas con lápiz y papel, especialmente escritura y dibujo; aprender a atarse los cordones; contar objetos dibujados en un papel, etc.

Estrategias de Enseñanza:

- Uso de ordenador. Se debería incluir el uso del ordenador en los programas de aprendizaje como herramienta, no recompensa.
- Minimizar las demandas de lápiz y papel y de trazos. Por ejemplo, si escribir el nombre es difícil, permitir el uso de un sello con su nombre o escribir sólo la primera letra.
- Utilizar objetos reales para contar al enseñar matemáticas, en vez de objetos dibujados en un papel.
- Animar a los padres a adaptar la vestimenta para fomentar la independencia. Por ejemplo: utilizar zapatillas o pantalones con velcro.

- *Tareas que requieren análisis de espacio*, incluyendo: aprender a distinguir letras, especialmente aquéllas que también se escriben al revés. Por ejemplo: distinguir la ‘b’ de la ‘d’, la ‘p’ de la ‘q’, etc., aprender a distinguir ‘derecha de izquierda’, aprender a decir la hora en un reloj circular, Orientarse en una página llena de símbolos, etc.

Estrategias de Enseñanza:

- Simplificar la cantidad de material presentado en una hoja de ejercicios (uno o dos problemas o palabras por hoja).
- Enseñar a leer, haciendo uso de habilidades de memoria auditiva y de la habilidad para aprender por medio de dibujos o fotos. Por ejemplo:
 - Usar tarjetas con dibujos con rótulos de palabras para juegos tales como la lotería para animar el aprendizaje de palabras por medio de la visión.
 - Enseñar palabras de vista de alta motivación antes de que el niño sepa todas las letras.
 - Animar al niño a memorizar títulos y cuentos siguiendo el texto.
- *Encontrar palabras*. En algunos niños esto se hace más aparente en situaciones de estrés. Por ejemplo, al hacerles una pregunta que sólo tiene una respuesta correcta. Para otros esto también representa un problema en su hablar espontáneo. Muchos niños desarrollan la estrategia de ‘circumlocución’ o hablar alrededor de la palabra.

Estrategias de Enseñanza:

- Trabajar de cerca con el terapeuta en el lenguaje en lo relacionado a estrategias útiles para usar / enseñar.
- Indicaciones fonéticas (mostrando al niño el primer sonido de la palabra buscada).
- Animar al niño a gesticular, a darse auto-indicaciones (ej.: “¿Qué hice con eso? ¿Cómo lo utilicé?”).

- Animar al niño a usar la visualización para darse auto-indicaciones (ej.: ¿qué apariencia tenía?)”)
- *Aprendizaje de algunas habilidades matemáticas*, incluyendo monedas / dinero / conceptos de tiempo, y trabajar con columnas de números.

Estrategias de Enseñanza:

- Adaptar materiales: relojes digitales, uso de la calculadora, etc.
- Enseñar conceptos de tiempo en forma personalizada. Por ejemplo: usar calendarios de pared para indicar horarios diarios, semanales y mensuales. Animar al niño a utilizar una agenda, etc.
- Ser flexible en el programa, evitando un diseño preestablecido rígido en el mismo.

3. DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN: POSIBILIDADES DE PREVENCIÓN, DETECCIÓN TEMPRANA, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

El diagnóstico de síndrome de Williams generalmente se realiza en dos partes, una primera basada en una variedad de características clínicas y una segunda que consiste en un test de confirmación genética con el fin de identificar la delección en la región específica implicada.

El fenotipo del síndrome de Williams es variable, no hay signos patognomónicos, se puede sospechar cuando se encuentran las siguientes características:

- **Enfermedad cardiovascular:** La estenosis aórtica supravalvular es el hallazgo clínico más significativo, se encuentra hasta en un 75% de pacientes, sin embargo puede encontrarse estenosis en cualquier arteria del organismo.
- **Facies característica:** Frente amplia, estrechez bitemporal, nariz corta con su punta dirigida hacia arriba, filtrum largo, labios gruesos, boca ancha, maloclusión dentaria, mandíbula pequeña, pabellones auriculares prominentes. También pueden estar presentes un patrón estrellado en el iris y estrabismo.

- **Alteraciones del tejido conectivo:** Explican la presencia de voz ronca, hernias inguinales y umbilicales, divertículos intestinales y vesicales, prolapso rectal, limitación o laxitud articular y piel laxa.
- **Diferentes grados de retraso mental.**
- **Perfil cognitivo característico:** Se ha descrito un fenotipo de comportamiento específico consistente en múltiples discapacidades motoras que interfieren con la fuerza, el equilibrio, la coordinación y la planificación motora, disfunción de la integración sensitiva relacionada con hipersensibilidad al sonido, hiperactividad, retraso en el desarrollo de las capacidades expresivas y receptoras del lenguaje con una adquisición normal para la edad de la gramática y la articulación, mejor capacidad de lectura matemática.
- **Personalidad gregaria, ansiedad generalizada y trastornos por déficit de atención.**
- **Alteraciones endocrinológicas:** Hipercalcemia idiopática, hipercalciuria, pubertad temprana y retraso de crecimiento en la infancia.

Tabla 2. Signos de alerta.

3.1. Diagnóstico genético

La deleción en el cromosoma 7q11.23 no se detecta fiablemente usando análisis cromosómicos rutinarios. Con una muestra de sangre del paciente en estudio, se utiliza una técnica de análisis cromosómico especializado conocida como Hibridación in situ fluorescente (FISH). Se utilizan sondas de ADN marcado que se detectan bajo la luz fluorescente. Si una persona tiene 2 copias del gen elastina, una en cada cromosoma 7, probablemente no tenga el síndrome de Williams. El diagnóstico se puede confirmar si el paciente tiene solamente una copia. La gran mayoría (99%) de las personas con características clínicas típicas de síndrome de Williams tienen una deleción en el gen Elastina.

3.2. Diagnóstico diferencial

El síndrome de Williams se debe diferenciar de otros síndromes que se mani-

fiesten con retraso del desarrollo, estatura corta, facies característica y enfermedad cardíaca congénita. Se debe evaluar adecuadamente a las personas diagnosticadas de estenosis aórtica supraavalvular, para descartar la posibilidad de un síndrome de Williams o una estenosis aórtica supraavalvular autosómica dominante.

Cuando se realiza el diagnóstico de síndrome de Williams, se recomienda una serie de evaluaciones con el fin de conseguir un manejo clínico adecuado. Entre estas exploraciones se incluyen:

1. Exploración física y neurológica completas.
2. Registrar parámetros de crecimiento en gráficas adaptadas al Síndrome de Williams.
3. Evaluación cardiológica, tanto clínica como con pruebas de imagen (ecocardiograma, flujo doppler).
4. Evaluación nefrourológica, que incluya ecografía vesical y renal, pruebas de función renal y análisis urinario.
5. Determinación de los niveles de calcio tanto sanguíneo como urinario.
6. Pruebas de función tiroidea.
7. Evaluación oftalmológica
8. Evaluación y consejo genético.
9. Evaluación multidisciplinaria del desarrollo.

4. PRONÓSTICO MÉDICO Y PSICOPEDAGÓGICO

Desde el punto de vista médico no existe un tratamiento de curación específico para el síndrome de Williams. Será preciso someter al niño/a a tratamiento de Atención Temprana con programas de educación especial individualizados, terapia de lenguaje y terapia ocupacional.

5. TRATAMIENTO: BUENAS PRÁCTICAS

5.1. Ámbito médico

El enfoque terapéutico debe ser multidisciplinario dada la variedad de sintomatología que incluye este síndrome.

