



Avances en Biomedicina
E-ISSN: 2244-7881
avanbiomed.idic@ula.ve
Universidad de los Andes
Venezuela

Lacruz-Rengel, María Angelina; Cammarata-Scalisi, Francisco; Callea, Michele; Peña Avendaño, Florines; Peña Meneses, María Katheryne; Da Silva, Gloria; Santiago, Justo; Peñaloza, Santiago; Colina, Rafael
Síndrome de Williams-Beuren. Enfoque diagnóstico a través del fenotipo
Avances en Biomedicina, vol. 4, núm. 2, agosto, 2015, pp. 64-68
Universidad de los Andes
Mérida, Venezuela

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=331341624004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



Síndrome de Williams-Beuren. Enfoque diagnóstico a través del fenotipo

(Williams-Beuren syndrome. Diagnostic approach through of the phenotype)

María Angelina Lacruz-Rengel¹, Francisco Cammarata-Scalisi²✉, Michele Callea³, Florines Peña Avendaño⁴, María Katheryne Peña Meneses⁵, Gloria Da Silva², Justo Santiago⁶, Santiago Peñaloza⁷, Rafael Colina⁷

¹Servicio de Neuropediatría. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ²Unidad de Genética Médica. Departamento de Puericultura y Pediatría. Universidad de Los Andes, Mérida, Venezuela. ³Institute for Maternal and Child Health-IRCCS "Burlo Garofolo", Trieste, Italy. ⁴Pediatra Puericultor Merida, Venezuela. ⁵Pediatra Puericultor, Cúcuta, Colombia. ⁶Servicio de Cardiología Infantil. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Universidad de Los Andes Mérida, Venezuela. ⁷Estudiante de Medicina. Asociación Científica Universitaria de Estudiantes de Medicina (ACUEM-ULA Mérida) Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela

Recibido: 18 de Abril de 2015.

Aceptado: 16 de Agosto de 2015.

Publicado online: 24 de Agosto de 2015

[TRABAJO ORIGINAL]

Resumen (español)

El síndrome de Williams-Beuren es un trastorno genético del desarrollo neurológico que incluye diferentes manifestaciones clínicas como retardo en el crecimiento e intelectual, cardiopatía congénita y rasgo facial distintivo. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas que conducen a su diagnóstico, conocer su evolución fenotípica y las medidas terapéuticas adecuadas. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, tipo serie de casos, en el que se incluyeron todos los pacientes con el diagnóstico de síndrome de Williams-Beuren, evaluados en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, durante enero de 2000 a junio de 2014. El principal motivo de consulta fue la presencia de dismorfia facial y cardiopatía congénita, en la totalidad de los casos. La estenosis de la arteria pulmonar bilateral fue el tipo de cardiopatía congénita más frecuente en 4/7 pacientes. El síndrome de Williams-Beuren es una entidad genética que muestra un amplio espectro de características clínicas. Conocer todos estos hallazgos permite realizar el diagnóstico, ofrecer una adecuada atención médica, psicoterapéutica y educativa que permite mejorar su calidad de vida, sobrevivida e inserción a la sociedad.

Palabras clave (español)

Síndrome de Williams-Beuren, clínica, diagnóstico, atención

Abstract (english)

Williams-Beuren syndrome is a genetic neurodevelopmental disorder that includes different clinical manifestations as growth retardation and intellectual, congenital heart disease and distinctive facial features. The aim of this study was to describe the clinical features that leading to their diagnosis, know their phenotypic evolution and provide appropriate treatment. A retrospective, descriptive case series study, which included all patients with a diagnosis of Williams-Beuren syndrome, evaluated in the Autonomous Institute University Hospital of Los Andes, from January 2000 to June 2014 was performed. The main complaint was the presence of facial dysmorphic and congenital heart disease in all cases. Stenosis of bilateral pulmonary artery was the most common type of congenital heart disease in 4/7 patients. Williams-Beuren syndrome is a genetic entity which shows a wide spectrum of clinical features. All these findings allows diagnosis, provide adequate medical, psychotherapeutic and educational care that improves their quality of life, survival and integration into society.

✉ **Autor de correspondencia:** Francisco Cammarata-Scalisi, Unidad de Genética Médica, Departamento de Puericultura y Pediatría, Universidad de Los Andes, Mérida Venezuela. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Nivel Mezzanina. Mérida 5101. Venezuela. Tel. 0058 0274 2403208 / Móvil: 0058 0424 7296843, E-mail: francocammarata19@gmail.com .

Keywords (english)*Williams-Beuren syndrome, clinic, diagnostics, attention***Introducción**

El síndrome de Williams-Beuren (SWB, OMIM# 194050) es un trastorno genético del desarrollo neurológico que incluye diferentes manifestaciones clínicas como retardo en el crecimiento e intelectual, cardiopatía congénita (principalmente estenosis supra valvular aórtica) y rasgos faciales élficos (1-3). Presentan frecuentemente hiperacusia, patrón del iris estrellado, piel con arrugas prematuras, personalidad amigable y extrovertida. Es generalmente esporádico, aunque en los casos familiares se ha evidenciado un patrón de herencia autosómico dominante. La frecuencia varía según los diversos informes entre 1 en 7.000 a 25.000 nacimientos, sin presentar diferencias entre etnias y sexo. De 90-95% de los casos es causado por una microdelección heterocigota (síndrome de genes contiguos), que abarca de 1,5 a 1,8 Mb en 7q11.23 y produce una haploinsuficiencia de al menos 25 genes, el cual se puede detectar por la hibridación fluorescente in situ (FISH) (2,4,5). En esta se incluye el gen *ELN* que codifica a la proteína estructural elastina, un componente importante de las fibras elásticas encontrado en el tejido conectivo de diversos órganos. Esta alteración puede explicar algunas de las características del SWB, tales como los rasgos faciales, voz ronca, cardiopatía congénita, divertículos en intestinos y vejiga, así como de anomalías ortopédicas. La etiopatogenia de otras características como el retardo mental, rasgos únicos de la personalidad e hipercalcemia, siguen siendo inexplicables, y pueden ser debidas por la pérdida de uno o más genes junto al *ELN* (5). El riesgo de recurrencia del SWB en gestaciones sucesivas de padres sin la entidad, o de otros miembros de la familia es el mismo que la incidencia en la población general. Sin embargo, ante la posibilidad de mosaïcismo germinal, suele ser de 1 a 7%, pero en los individuos que presentan la microdelección, el riesgo para su descendencia es de 50% (6).

El primer caso descrito de SWB fue presentado por el pediatra suizo Dr. Guido Fanconi en 1952. El citado paciente presentó elevación de los niveles sanguíneos de calcio de causa desconocida (hipercalcemia idiopática, un hallazgo infrecuente que puede ser detectado sólo en los primeros meses de vida), estenosis supra valvular aórtica y los rasgos faciales distintivos. Desde esta primera observación el

cardiólogo neozelandés Williams en 1961 y el pediatra alemán Beuren en 1962, delinearon la entidad y describieron su fenotipo. Por ese motivo, el síndrome se identifica con el nombre de estos dos últimos autores o, más simplemente con el primero (6).

El objetivo de éste estudio fue describir las características clínicas que conducen el diagnóstico del SWB, para así conocer mejor su historia natural, poderle brindar las oportunidades terapéuticas disponibles, seguimiento médico y brindar un oportuno asesoramiento genético familiar.

Materiales y métodos

Tipo de estudio. Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, tipo serie de casos.

Selección de pacientes y recolección de datos. Se incluyeron todos los pacientes con el diagnóstico de SWB, valorados en conjunto por los Servicios de Neuropediatría y Cardiología Pediátrica del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes y la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, durante enero de 2000 a junio de 2014. La información fue tomada de los archivos de historias médicas de la institución y vaciados en una ficha diseñada para su recolección. Las variables analizadas fueron la edad al momento del diagnóstico, sexo, motivo de consulta, antecedentes perinatales y personales. Mientras que las variables clínicas consideradas fueron el desarrollo pondo-estatural, neuropsicológico, evaluación cardiovascular, presencia de dismorfias faciales y otras alteraciones.

Análisis de los datos. Los resultados se presentaron mediante tablas de frecuencias en números absolutos.

Resultados

Se incluyeron siete casos con diagnóstico clínico de SWB, cuyas edades presentaron un rango al momento del diagnóstico entre 18 meses a 13 años. Cinco de los pacientes fueron del sexo masculino. El principal motivo de consulta fue la presencia de dismorfia facial y cardiopatía congénita en la totalidad de casos.

Se presentó bajo peso al nacer en cinco casos, el retardo del crecimiento intrauterino y el antecedente de amenaza de aborto con parto

Tabla 1. Hallazgos clínicos faciales en síndrome de Williams-Beuren.

Hallazgos fenotípicos	Número
Malposición dentaria	7/7
Labios prominentes	5/7
Fisuras palpebrales descendentes	4/7
Pliegue epicántico	4/7
Edema bipalpebral	4/7
Mejillas prominentes	4/7
Narinas antevertidas	4/7
Punta nasal bulbosa	4/7
Boca abierta	4/7
Filtrum largo	3/7
Edema bipalpebral	2/7

pretérmino se presentaron en tres y dos casos, respectivamente.

La malposición dentaria fue el hallazgo clínico facial encontrado en la totalidad de los casos, el resto de las características fenotípicas se resumen en la tabla 1.

Todos los pacientes presentaron personalidad amigable, extrovertida y retardo del desarrollo psicomotor. Asimismo, en la totalidad de casos cursaron cardiopatía congénita, siendo la más frecuente la estenosis de la arteria pulmonar bilateral en cuatro de los pacientes estudiados. Las alteraciones gastrointestinales se evidenciaron en tres casos, caracterizadas por síndrome diarreico, dolor abdominal a repetición y en uno de los casos gastropatía erosiva severa. Por otro lado, en dos casos ameritaron la evaluación por los Servicios de Otorrinolaringología e Inmunología Clínica por presentar infecciones de vías respiratorias a repetición y en una oportunidad requirió valoración por el Servicio de Oftalmología por cursar miopía, tabla 2. No se evidenció hipercalcemia en ningún de los pacientes estudiados.

Discusión

El SWB es un trastorno multisistémico que requiere de supervisión médica continúa, que se encuentre familiarizada con la historia natural y las alteraciones médicas específicas (7). Aunque su etiología se encuentra definida, sus bases moleculares aún no han sido completamente esclarecidas, sin embargo está ampliamente descrito en cuanto a presentación y curso clínico. La presencia de retardo del desarrollo psicomotor y mental, del crecimiento, la presencia de cardiopatía congénita, especialmente (estenosis supraavalvular aórtica), con los rasgos

faciales distintivos permite realizar su diagnóstico (8). Aunque estos pacientes no cuenten con diagnóstico molecular confirmatorio, eso no impide llevar a cabo su evaluación médica multidisciplinaria específica para cada caso, así como el seguimiento de su evolución fenotípica. El reto de comprender mejor la historia natural de esta alteración clínico-genética y la planificación del seguimiento, es esencial en la atención pediátrica integral, lo cual ha mejorado la atención en salud a lo largo de los años y ha conllevado a un aumento de su esperanza de vida (3).

Esta entidad presenta rasgos faciales distintivos tan específicas que constituyen sin duda un importante motivo de consulta y diagnóstico, como estrechez en la región frontal, hendiduras palpebrales redondeadas con enoftalmia, pliegues epicánticos, región periorbital prominente, estrabismo, iris con un patrón estrellado, nariz corta con raíz nasal aplanada y punta bulbosa, narinas antevertidas, filtrum alargado, las zonas malares se presentan hundidas, los carrillos prominentes, blandos y algo caídos, los labios prominentes, gruesos y evertidos, la boca es grande y casi siempre abierta, enseñando los dientes, se evidencia también micrognatia (6,9). El principal hallazgo encontrado en la serie de pacientes estudiados fue la malposición dentaria, seguido por la presencia de labios prominentes, que estas en conjunto con otros exhibidos en menor frecuencia producen un importante indicador en el diagnóstico clínico. Las mediciones de perímetro cefálico fueron llevadas a tablas específicas para el SWB (10), encontrándose dentro de los parámetros normales. Aunque estas no son específicas para la población venezolana, que no se encuentran disponibles. Si se utilizaran las tablas convencionales presentarían microcefalia la totalidad de la población en estudio. Estas tablas específicas para la entidad se disponen también para la talla y el peso.

El perfil neurocognitivo es igualmente distintivo en el SWB. Se evidencia retraso en las habilidades motoras, del lenguaje y del área cognitiva, los cuales varían en un amplio espectro. El lenguaje inicial tiende a recuperarse a los tres o cuatro años de edad, siendo relativamente adecuado con buena expresividad, pero carente de contenido. Se pueden presentar trastornos en el equilibrio y de la coordinación del movimiento por déficits en la orientación visuoespacial. La hiperactividad suele ser evidente pero mejora con la edad. Su personalidad y comportamiento habitual vienen caracterizados por la afectuosidad e hipersociabilidad. Sin embargo, en la niñez tienen algunas dificultades con los pares de la misma edad, pero se relacionan sin inconvenientes con

Tabla 2. Hallazgos clínicos por sistema en el síndrome de Williams-Beuren.

Trastorno por sistema	Número
Alteraciones neuropsicológicas	
Retardo del desarrollo psicomotor	7/7
Hiperactividad	7/7
Hipotonía	5/7
Trastorno en el lenguaje	5/7
Personalidad amigable y extrovertida	4/7
Alteraciones cardíacas	
Estenosis pulmonar + estenosis supra valvular aórtica	3/7
Estenosis de la arteria pulmonar bilateral	4/7
Alteraciones gastrointestinales	
Defectos de pared	
Hernia umbilical	3/7
Hernia inguinal	2/7
Alteraciones en otorrinolaringológicas	
Alteraciones oculares	
	1/7

los adultos. En la adolescencia se suelen incrementar estas alteraciones en la relación y presentan trastornos del sueño. Su comportamiento es muy extrovertido, pero asociado a una gran sensibilidad. Por ello, se recomienda apoyo psicológico con refuerzo a la autoestima. Tienen capacidad de aprendizaje y deben intervenir grupos de apoyo educativo, cognitivo y lingüístico (6,11,12). En el grupo estudiado las características neurológicas se presentaron de forma predominante y constituyen junto al fenotipo facial factores indispensables para su diagnóstico. Tener presentes estas disfunciones es necesario para enfocar de manera adecuada el abordaje médico, psicoterapéutico y educativo.

La totalidad de pacientes evaluados presentaron cardiopatía congénita. La principal diferencia de este estudio, con otros informados en literatura sin duda constituye el tipo de alteración cardiovascular presente. La estenosis supra valvular aórtica representa el principal defecto encontrado en las diferentes series de casos publicados (13-18). No obstante, en la serie de casos presentada en los Estados Unidos por Lowery et al. (19), la incidencia de estenosis supra valvular aórtica fue menor en 53(48%). En los pacientes estudiados en este informe se encontró la estenosis de la arteria pulmonar bilateral como alteración cardiovascular más frecuente.

Entre otras alteraciones, se encuentran la sensibilidad anormal a los sonidos, el deterioro coclear y la hipoacusia neurosensorial o mixta (20). A nivel gastrointestinal, los divertículos intestinales han sido asociados a la entidad, por lo que el dolor abdominal crónico o recurrente debe ser evaluado para evitar las complicaciones potenciales (21). A nivel vesical se

Tabla 3. Sistema de puntuación de fenotipo para el síndrome de Williams-Beuren (17).

Hallazgo fenotípico	Puntuación
Hallazgos faciales típicos	3
Estenosis supra valvular aórtica	1
Retardo del desarrollo psicomotor/mental	2
No estenosis supra valvular aórtica	1
Hernia inguinal	1
Hiper calcemia	2
Total	10

pueden encontrar igualmente divertículos, y entre otros hallazgos se pueden presentar hernias como se evidenció en este estudio y laxitud articular durante la infancia (22). Finalmente, entre los trastornos del metabolismo se encuentran, las alteraciones de la glucosa, por lo que deben ser seguidos, ya que se pueden asociar a resistencia a la insulina (23), hipotiroidismo por lo general subclínico y tendencia al sobrepeso en la vida adulta (8), como ya se hizo referencia ninguno de los pacientes estudiados presentaron hiper calcemia.

De 110 pacientes con delección del gen *ELN*, del estudio ya comentado realizado por Lowery et al. (19), los hallazgos clínicos fueron similares a otras series de casos documentadas. Los rasgos faciales distintivos de la entidad estuvieron presentes en la totalidad de los casos, el retardo mental y del desarrollo en 88%, la presencia de hernia inguinal en 33% y la hiper calcemia en 18%. El promedio de puntuación de estos 110 pacientes fue de 6, tabla 3, similar a los pacientes estudiados en este informe.

Al igual que el presente estudio, los rasgos faciales distintivos y el retardo del desarrollo psicomotor fueron las características clínicas más frecuentes en una serie de 55 pacientes con SWB en Brasil con 98,2% cada uno, seguido de comportamiento hipersocial y por hiperacusia con 94,5% cada uno, esta última característica no estudiada en la presente serie de casos (24). Similar a estos hallazgos, se encontraron en otro estudio en ese mismo país, el cual los rasgos faciales distintivos, retardo del desarrollo psicomotor, personalidad amigable y alteraciones dentales estuvo presente en la totalidad de los casos, seguidos de cardiopatía en 94%. Al igual que el presente estudio, este último describe que 63% de los pacientes presentaron bajo peso al nacer (18).

El SWB es una entidad genética infrecuente, que muestra un amplio espectro de características clínicas. Esta pleiotropía se debe a las múltiples acciones de un gen o de diferentes genes que pueden

intervenir en su fisiopatogenia. Conocer todos estos hallazgos clínicos más que realizar un diagnóstico precoz, permite ofrecer una evaluación

multidisciplinaria que pueda brindar una mejor atención, que mejore su calidad de vida, sobrevida e inserción a la sociedad.

Referencias

1. Leme DE, Souza DH, Mercado G, Pastene E, Dias A, Moretti-Ferreira D. Assessment of clinical scoring systems for the diagnosis of Williams-Beuren syndrome. *Genet Mol Res* 2013; 12: 3407-11. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. Laurito S, Branham T, Herrero G, Marsa S, Garro F, Roqué M. Detection of a Williams Beuren syndrome case by MLPA. *Medicina (B Aires)* 2013;73:47-50. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Nogueira RJ, Zimmerman LF, Moreno YM, Comparini CR, Viana DV, Vieira TA, Steiner CE, Gil-da-Silva-Lopes VL. Anthropometric and body-mass composition suggests an intrinsic feature in Williams-Beuren syndrome. *Rev Assoc Med Bras* 2011; 57: 681-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
4. Dutra RL, Pieri P de C, Teixeira AC, Honjo RS, Bertola DR, Kim CA. Detection of deletions at 7q11.23 in Williams-Beuren syndrome by polymorphic markers. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66: 959-64. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
5. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 1192-204. [\[PubMed\]](#)
6. Del Campo Casanelles M, Pérez Jurado LA. Protocolo de seguimiento en el síndrome de Williams. *Protoc Diagn Ter Pediatr* 2010; 1: 116-24. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
7. Bedeschi MF, Bianchi V, Colli AM, Natacci F, Cereda A, Milani D, Maitz S, Lalatta F, Selicorni A. Clinical follow-up of young adults affected by Williams syndrome: experience of 45 Italian patients. *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 353-9. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
8. Vargas C, Saldarriaga W, Pachajoa HM, Isaza C. Síndrome de Williams-Beuren: Informe de dos casos con diagnóstico molecular. *Colomb Med* 2011;42:523-8. [\[Google Scholar\]](#)
9. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Moreno Granado F, García-Guereta L, Gracia-Bouthellier R, Navarro Torres M, Delicado Navarro A, López-Pajares D, Palencia Luaces R. Síndrome de Williams-Beuren: presentación de 82 casos. *An Pediatr (Barc)* 2004;60:530-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
10. Martin ND, Smith WR, Cole TJ, Preece MA. New height, weight and head circumference charts for British children with Williams syndrome. *Arch Dis Child* 2007; 92: 598-601. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
11. Tavano A, Gagliardi C, Martelli S, Borgatti R. Neurological soft signs feature a double dissociation within the language system in Williams syndrome. *Neuropsychologia* 2010;48: 3298-304. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
12. Rossi NF, Moretti-Ferreira D, Giacheti CM. Genetics and language in Williams-Beuren Syndrome: a distinct neurobehavioral disorder. *Pro Fono* 2006; 18: 331-8. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
13. Gray JC 3rd, Krazinski AW, Schoepf UJ, Meinel FG, Pietris NP, Suranyi P, Hlavacek AM. Cardiovascular manifestations of Williams syndrome: imaging findings. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2013; 7: 400-7. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
14. Collins RT 2nd. Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Circulation* 2013; 127: 2125-34. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
15. Ergul Y, Nisli K, Kayserili H, Karaman B, Basaran S, Koca B, Aydogan U, Omeroglu RE, Dindar A. Cardiovascular abnormalities in Williams syndrome: 20 years'experience in Istanbul. *Acta Cardiol* 2012; 67: 649-55. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
16. De Rubens Figueroa J, Rodríguez LM, Hach JL, Del Castillo Ruiz V, Martínez HO. Cardiovascular spectrum in Williams-Beuren syndrome: the Mexican experience in 40 patients. *Tex Heart Inst J* 2008; 35: 279-85. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
17. Pham PP, Moller JH, Hills C, Larson V, Pyles L. Cardiac catheterization and operative outcomes from a multicenter consortium for children with Williams syndrome. *Pediatr Cardiol* 2009;30: 9-14. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
18. Sugayama SM, Moisés RL, Wágénfur J, Ikari NM, Abe KT, Leone C, da Silva CA, Lopes Ferrari Chauffaille Mde L, Kim CA. Williams-Beuren syndrome: cardiovascular abnormalities in 20 patients diagnosed with fluorescence in situ hybridization. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81: 462-73. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
19. Lowery MC, Morris CA, Ewart A, Brothman LJ, Zhu XL, Leonard CO, Carey JC, Keating M, Brothman AR. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 49-53. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
20. Barozzi S, Soi D, Spreafico E, Borghi A, Comiotto E, Gagliardi C, Selicorni A, Forti S, Cesarani A, Brambilla D. Audiological follow-up of 24 patients affected by Williams syndrome. *Eur J Med Genet* 2013; 56: 490-6. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
21. Ignacio RC Jr, Klapheke WP, Stephen T, Bond S. Diverticulitis in a child with Williams syndrome: a case report and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2012; 47: E33-5. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
22. Sugayama SM, Koch VH, Furusawa EA, Leone C, Kim CA. Renal and urinary findings in 20 patients with Williams-Beuren syndrome diagnosed by fluorescence in situ hybridization (FISH). *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2004; 59: 266-72. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
23. Masserini B, Bedeschi MF, Bianchi V, Scuvera G, Beck-Peccoz P, Lalatta F, Selicorni A, Orsi E. Prevalence of diabetes and pre-diabetes in a cohort of Italian young adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 817-21. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
24. Honjo RS, Dutra RL, Furusawa EA, Zanardo EA, Costa LS, Kulikowski LD, Bertola DR, Kim CA. Williams-Beuren Syndrome: A Clinical Study of 55 Brazilian Patients and the Diagnostic Use of MLPA. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 903175. [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)

Como citar este artículo: Lacruz-Rengel MA, Cammarata-Scalisi F, Callea M, Peña Avendaño F, Peña Meneses MK, Da Silva G, Santiago J, Peñalosa S, Colina R. Síndrome de Williams-Beuren. Enfoque diagnóstico a través del fenotipo. *Avan Biomed* 2015; 4: 64-8.