

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN**

**SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**IN
CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN**

**ESPECTRO CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE
WILLIAMS-BEUREN**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA
DRA. LUZ MARÍA OLIVARES RODRÍGUEZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**



MÉXICO, D.F.

2002

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



**ESPECTRO CARDIOVASCULAR EN EL SÍNDROME DE
WILLIAMS-BEUREN.**

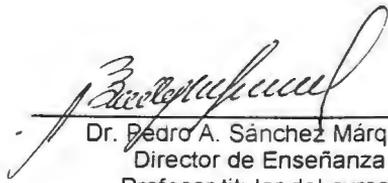
**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA LA
DRA LUZ MARIA OLIVARES RODRÍGUEZ.**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA.

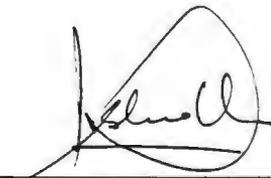
MÉXICO, D.F.

2002.

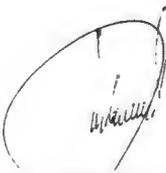
ESPECTRO CARDIOVASCULAR EN EL SINDROME DE WILLIAMS BEUREN



Dr. Pedro A. Sánchez Márquez.
Director de Enseñanza
Profesor titular del curso.



Dr. Luis Heshiki Nakandakari.
Jefe del Departamento de Pre y Posgrado.



Dr. Jesús de Rubens Figueroa.
Tutor del Trabajo de investigación.

Resumen:

En este estudio se presentan e identifican las características del espectro de anomalías cardiovasculares en niños con síndrome de Williams-Beuren (S.W-B). En un periodo de 21 años (1980-2000), se diagnosticaron 24 niños con este síndrome, en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, de los cuales 20 cursaron con cardiopatía congénita (83%). El género masculino-femenino fue de 2:1, el rango de edad correspondió entre 6 meses a 15 años en el momento del diagnóstico (promedio de 3.5 años). Todos los pacientes tuvieron morfología típica, evaluados por características clínicas o genéticas. Se mencionan las características cardiovasculares donde la estenosis supravalvular aórtica (ESAo) fue la alteración más frecuente en 14 de 20 casos (70%), los cuales mostraron diferencia de gradientes de 45 a 14 mmHg. Cinco pacientes mostraron lesiones combinadas, siendo las asociaciones más frecuentes la ESAo y la estenosis de rama de la arteria pulmonar (ERAP), con comunicación interauricular (CIA) y comunicación interventricular (CIV). Un paciente está propuesto para dilatación con balón, otro está en espera de cirugía y un tercer caso fue operado en dos ocasiones, para colocación de puente aorto-aórtico. Ningún paciente ha fallecido.

Palabras clave: síndrome de Williams Beuren, estenosis supravalvular aórtica, estenosis de rama de la arteria pulmonar, síndrome de hipercalcemia idiopática.

Abstract:

In this study we present and identify cardiovascular anomalies in children with Williams-Beuren syndrome. In twenty one years (1980-2000) were diagnosed twenty four children who had this syndrome at the Instituto Nacional de Pediatría, in Mexico city. From these, twenty had congenital cardiopathy (83%). The relation male-female was 2:1 and the ages were between 6 months to 15 years at the time of diagnosis, with a mean age of 3.5 years. All of the patients had typical morphological characteristics.

We make mention of clinical aspects from the cardiovascular point of view. The supravalvular aortic stenosis (ESAo.) was most frequent with 14 cases out of 20 (70%). They showed levels from 14 to 45 mm Hg.

Five patients showed combined lesions as were more frequent associations among the ESAo., and branchial stenosis of the pulmonary artery as well as interauricular communication (CIA) and interventricular defect (CIV). One

patient may go for balloon dilatation and another one is waiting for surgery; one more was operated in two occasions for aorto-aortic bridge. No one has died.

Key words: Williams-Beuren syndrome, supraaortic stenosis, pulmonary artery stenosis, hypercalcemic idiopathic syndrome.

Introducción:

Historia. El síndrome de Williams-Beuren (S.W-B.) es una enfermedad caracterizada por facies típica, deficiencia en el crecimiento, retardo mental, alteraciones en el aprendizaje, cardiopatía congénita como la estenosis supraaórtica (ESAo.) u otras formas de estrechez arterial (30).

La frecuencia real de este síndrome se desconoce, aunque se calcula de 1 en 10, hasta 50, 000 nacidos vivos (18,31,40).

Este síndrome se le adjudica a Williams en 1961, aunque hubo reportes previos (43). Al mismo tiempo, Rashkind sugería la asociación de hipercalcemia idiopática de la infancia con cardiopatía (37). En 1962 Beuren mencionó algunos rasgos característicos como facies de "duendecillo"; en forma posterior menciona la posibilidad de asociación con estenosis de rama de la arteria pulmonar (ERAP) (3-4). Se menciona que la mayor característica en el S.W-B, es la deficiencia de crecimiento con déficit mental y otras alteraciones faciales (fisuras palpebrales cortas, patrón estelar del iris, párpado caído, puente nasal deprimido, alas nasales antevertidas) (24). La segunda característica más frecuente es la cardiopatía, la cuál se presenta en el 77-79% de los casos (24,36).

Etiología. El tipo de herencia en el S.W-B, es en la mayoría de los casos, esporádica (17,24), sin embargo hay un 50% de riesgo de transmisión de

delección y casos familiares que sugieren herencia autosómica dominante (17-18,31). Se considera un síndrome de genes contiguos en el gen de la elastina, que influye en la zona aórtica; está localizado en la misma subunidad del brazo largo del cromosoma 7 de la elastina (7q 11.23), la cuál es una proteína de la pared de la aorta (13-14,28,41). Por lo que se menciona que la ESAo es una enfermedad vascular heredada “arteriopatía de la elastina”, que puede causar insuficiencia cardíaca y muerte (5,18).

Actualmente se desconoce la etiología de la hipercalcemia, se ha propuesto la ausencia o deficiencia de secreción de las células C productoras de calcitonina en individuos con S.W-B, en donde un producto al gen relacionado con calcitonina produce un importante neuropéptido, con efectos fisiológicos en el sistema nervioso central y cardiovascular, el cuál puede ser el responsable de algunas de estas manifestaciones (25,38).

Se dice que existe relación entre la administración excesiva de vitamina D, la cuál puede producir esclerosis, calcificación aórtica y alteraciones craneofaciales (8,15,19,24). Los efectos de administración de vitamina D en conejas embarazadas, desarrollan cardiopatía fetal y alteración de grandes vasos (16,25).

Patología. Hay estudios que sugieren alteraciones histológicas en la ESAo.. como la hiperplasia de la íntima, espacios de excesiva colágena en la lámina

elástica que sugieren anomalía prenatal. También hay alteración de la homeostasis del calcio fetal, pero el mecanismo exacto que juega en la patogénesis de la ESAo., no ha sido bien definido (19). Se ha encontrado desorganización en las fibras de elastina de la aorta, isquemia, infarto miocárdico, arritmias y muerte (7,32).

Clínica. El diagnóstico se ha propuesto con un índice clínico de 50 caracteres, por presencia de manifestaciones craneofaciales (nariz bulbosa, hipertelorismo, estrabismo, fisuras palpebrales, malaras prominentes, patrón estelar del iris, narinas antevertidas, labios gruesos, micrognatia, macroglosia, mala oclusión dental, tono áspero de la voz, implantación baja de pabellones auriculares, cara de "gnomo"), anomalías cardiovasculares, hipercalcemia, retardo del crecimiento y mental, alteración de habilidades cognitivas y perfil de neurodesarrollo (18,36,38).

Cardiopatía. (Clínica y frecuencia). Generalmente a la exploración física cardíaca, se presenta soplo sistólico eyectivo en foco aórtico, con irradiación a hueco supraesternal y a vasos de cuello, sin chasquido protosistólico (como en la estenosis valvular aórtica), también se puede presentar soplo continuo en ambos campos pulmonares secundario a ERAP (11). Dentro de las cardiopatías en los niños con S.W-B, la ESAo se presenta en el 81% (solo el 50% de las ESAo. tuvieron S.W-B). En un estudio de 81 pacientes con ESAo, 40

presentaron S.W-B (50%); 3 cursaron con otros síndromes: Noonan, Shone y rubeola (27).

Otras anomalías cardiovasculares descritas en este síndrome, son: comunicación interventricular (CIV), persistencia del conducto arterioso (PCA), estenosis de arterias periféricas (arterias renales, cerebrales, carotídeas, coronarias, inominada, subclavia y mesentérica), coartación de la aorta (CoAo), tetralogía de Fallot (TF) y anillo vascular (11,21,24,26,30,34,35,39). También se refieren: conexión anómala total de venas pulmonares (CATVP), fístula AV pulmonar, interrupción del arco aórtico (IAAo), aplasia de vena porta y aneurisma aórtico (9,17,20,29,40). No es rara la asociación de varias lesiones cardíacas en el mismo paciente (2,24,32). Hay algunas lesiones cardiovasculares poco frecuentes como el prolapso de la válvula mitral (PVM) (15%) (secundario al incremento de colágena en la válvula mitral), aorta bivalva (11%), hipertensión arterial sistémica (HTAS) (8%), la cual se presenta normalmente después de los 22 años de edad (secundaria a vasos poco distensibles, asociándose a estenosis de la arteria renal o CoAo) y EAo. subvalvular (6,19,33,35). Se ha encontrado asociación con displasia de arterias pulmonares, coronarias, fibrosis con isquemia crónica microfocales en subendocardio y músculos papilares del ventrículo izquierdo e infarto agudo del miocardio en pacientes adultos y aún en niños (7,23). Algunos S.W-B, no tienen anomalías cardiovasculares (17).

Evolución. La ESAo. tiende a progresar con la edad, sin embargo la ERAP generalmente muestra un pronóstico bueno a largo plazo (17,42). Se han reportado riesgos como infartos al miocardio en la infancia, secundaria a lesiones de displasia coronaria en el S.W-B y muerte súbita, aunque no son habituales (5,7). La muerte súbita es una complicación reconocida del S.W-B. La estenosis de arterias coronarias y severa obstrucción al tracto de salida biventricular, son factores predisponentes a la muerte súbita. Los hallazgos son disminución del gasto cardíaco, arritmia e isquemia miocárdica, que explicarían la muerte súbita y esto contribuye a un riesgo alto de muerte en el cateterismo cardíaco. También la estenosis de la arteria renal, contribuye al incremento de frecuencia de HTAS (5,17,42).

Con el paso de los años y los estudios de seguimiento en pacientes con S.W-B, se ha determinado que esta es una enfermedad multisistémica, progresiva y que lleva a HTAS, progresión de la estenosis, xifoescoliosis, lordosis, problemas del tracto urinario, constipación crónica, obesidad, diverticulosis, colelitiasis e hipercalcemia recurrente. Por lo tanto el seguimiento en individuos con S.W-B es mandatorio (18,22).

La hipercalcemia generalmente se presenta en los niños durante los primeros 18 meses de vida aunque puede encontrarse en adolescentes y adultos. Usualmente se resuelve al final del segundo año de vida. (7,18,28,30,31,40).

La expectativa de morbimortalidad es baja, debido a los defectos cardiovasculares y sus secuelas (25).

Material y Métodos:

El propósito de este estudio es caracterizar el espectro de anomalías cardiovasculares en los pacientes con S.W-B, a lo largo de 21 años y documentar el seguimiento y pronóstico en el Instituto Nacional de Pediatría de la ciudad de México.

En un estudio transversal, retrospectivo, lineal y observacional se revisaron los expedientes de los pacientes del año 1980 al 2000 (21 años), con diagnóstico de S.W-B, diagnosticados en forma clínica por características faciales de “duendecillo”, encontrando 24 casos (Fig. 1). Se analizó el género que se presentó, la edad al momento del diagnóstico, el tipo de herencia, el tipo de cardiopatía, los gradientes de las cardiopatías que por sus características lo requerían, método diagnóstico, evolución y tratamiento. Se buscó la asociación con otras cardiopatías (lesiones combinadas), HTAP, HTAS, otros síndromes, hipercalcemia y/o retraso psicomotor. Se excluyeron del trabajo aquellos casos que no cumplieran con las características clínicas de S. W-B y a las cardiopatías que no se diagnosticaron en forma precisa por ecocardiografía y/o angiografía. Las ESAo que no se asociaron a S.W-B, se anularon de este estudio.

Resultados.

De los 24 casos diagnosticados con S.W-B correspondieron 16 masculinos y 8 femeninos, con una relación 2:1. Las edades oscilaron entre 6 meses y 15 años, con un promedio de 3.5 años de edad. Todos los casos fueron esporádicos.

De los 24 casos, 4 tuvieron corazón sano y 20 se asociaron a cardiopatías congénitas (83%), diagnosticadas por clínica, electrocardiografía, radiografía, angiografía ecocardiograma y/o cateterismo. De las 20 cardiopatías, se presentaron 14 casos con ESAo., uno de estos casos asociado a CIV de tipo membranosa, otro a comunicación interauricular (CIA) tipo ostium primum y otros dos con ERAP (Fig. 2). De las 6 cardiopatías restantes dos casos con estenosis de la rama de la arteria pulmonar, asociados a CIA amplia tipo ostium secundum y otro a CIV de tipo infundibular (Fig. 3). Los restantes 4, son una CoAo, estenosis aórtica valvular (EAoV), PCA e hipoplasia aórtica (HAo).
Tabla 2.

Los gradientes de presión de los casos con ESAo., variaron de 45 a 14 mmHg, siendo algunos anulares y 2 membranosas. El caso de la CoAo es de una pseudocoartación con 14 mmHg de gradiente de presión. La HAo. se encontró a nivel torácico, con un gradiente de 25 mmHg de aorta ascendente a descendente. Además se asoció a HTAS severa. Se midió el gradiente de

presión de 2 casos de ERAP, los cuales fueron de 26 y 41 mmHg. El caso de EAo. de tipo anular, cursó con gradiente de 66 mmHg.

Las cardiopatías asociadas de ESAo. + CIV y ERAP + CIA, cursaron con hipertensión arterial pulmonar (HTAP) de 35 y 100mmHg de presión respectivamente.

Tres casos de cor sano se les realizó estudio clínico y electrocardiográfico. La PCA y un caso más de cor sano fueron diagnosticados además por ecocardiograma (por duda diagnóstica), confirmándose los diagnósticos mencionados. En el caso de la HAO. se realizó ecocardiograma, cateterismo, angiografía y biopsia aórtica. Los otros 17 pacientes fueron estudiados por ecocardiograma y dos casos por cateterismo cardíaco.

De los 24 casos: 5 se asociaron a otros padecimientos, un cor sano con acidosis tubular renal, una ESAo. con pubertad precoz, otro cor sano con retraso psicomotor y dos casos de hipercalcemia asociados a cor sano y el caso de ERAP con CIA. Ninguno de los 24 S.W-B se asoció a otro síndrome genético. El retraso psicomotor en algún grado de severidad se presentó en todos los casos.

El tratamiento ha sido enfocado a mejorar los datos de insuficiencia cardíaca con fármacos (digital y diuréticos). De los 24 casos, sólo el caso con HAO. fue intervenido quirúrgicamente en dos ocasiones para puente aorto-aórtico,

además un caso de ESAo está aceptado para aortoplastía con balón y otra ESAo. se encuentra en espera de cirugía. De los 24 pacientes, continúan en control 11, abandonaron la consulta 7 y se dieron de alta por mejoría 6. Ninguno ha fallecido.

Discusión:

La edad promedio en la que se están diagnosticando este tipo de pacientes en nuestro instituto es menor (3.5 años) a la que se refiere en otras publicaciones de 4 a 6 años.

El porcentaje de presentación de la cardiopatía 83% es parecida a la casuística mencionada en forma previa (77-81%) (24,27,36), quizá es un poco mayor en nuestro instituto, debido a que es un hospital de concentración en el país. La presencia con la que se presenta el S.W-B en la ESAo, la desconocemos debido a que no es la finalidad de esta publicación, sin embargo, en una revisión previa de este instituto de 1971 a 1983 se encontraron 15 casos con ESAo, de los cuales 10 casos se asociaron a S. W-B (66%), también un poco más alto de lo que la literatura reporta (50%) (12,27)

Coincidimos en que las dos cardiopatías que se presentan con más frecuencia son la ESAo. (70%) y la ERAP (21%), tomando en cuenta la asociación de estas dos cardiopatías en 2 casos.

Llama la atención que uno de nuestros casos presentó EAo, cardiopatía no publicada en este síndrome, en forma previa.

Hay todavía desconcierto o confusión en los S.W-B, con hipercalcemia idiopática y la hipercalcemia tipo Fanconi. También algunos se pueden asociar con hipercalcemia, otros no. En nuestros casos no se observó una importante asociación con hipercalcemia, solo 2 casos.

La HTAS se presentó en un caso (el de la HAo). Está descrito que las asociaciones con estrechez vascular, pueden cursar con HTAS.

En nuestro estudio, todos cursaron con deficiencia mental en algún grado de severidad, como está descrito en forma previa, a diferencia de las ESAo que pueden ocurrir en forma esporádica o familiar y en individuos con inteligencia normal (19).

Ninguno de nuestros pacientes ha fallecido. La buena sobrevida es debido a que la cardiopatía es benigna en la infancia, ya que es de tipo progresivo; la severidad y complicaciones se presentan en la etapa adulta (5,7,17).

Conclusiones:

El S.W-B se asocia a cardiopatía congénita en 83% de nuestros casos. Solo 4 casos de 24 cursaron con corazón sano.

La cardiopatía más frecuente en el S.W-B es la ESAo., en un 70% de nuestros casos (14 de 20 casos). La ESAo. en este síndrome puede asociarse a otras lesiones cardíacas.

La segunda cardiopatía más frecuente es la ERAP con 4 de 20 casos (20%).

La HTAP, HTAS e hipercalcemia se presentan con poca frecuencia en la edad pediátrica.

Todos los pacientes con S.W-B cursan con deficiencia mental de grado variable.

El pronóstico en la infancia es benigno. Es importante el seguimiento clínico y ecocardiográfico de estos pacientes, ya que es una enfermedad degenerativa y progresiva. La severidad y complicaciones de la cardiopatía en este síndrome se manifiestan en décadas posteriores de la vida.

Tabla 1. Cardiopatías comparativas en el S.W-B.

	Jones 75		Zalstein**		Preus	
	n=19		n=49		n=10	
	No.	%	No.	%	No.	%
ESAo..	*7	36.8	28	57.1	5	50
EP.	5	26.3				
CIV.	2	10.5			1	10
CIA.	2	10.5			1	10
EAo.	1	5.2				
ERAP.	1	5.2	8	16.3	1	10
CoAo.			1	2.0	2	20
HAo.	1	5.2				
PVM.			1	2.0		
LC.			11	22.4		
Total.	19	100	49	100	10	100

(24,36,44).

* Dos casos se asociaron. uno a estenosis de arteria celiaca-mesentérica y otro a estenosis de arteria renal.

** Estudio de 22 años.

ESAo. Estenosis supra valvular aórtica.

EP. Estenosis pulmonar.

CIV. Comunicación interventricular.

CIA. Comunicación interauricular.

EAo. Estenosis valvular aórtica.

ERAP. Estenosis de la rama de la arteria pulmonar.

CoAo. Coartación Aórtica.

HAo. Hipoplasia aórtica.

PVM. Prolapso de la válvula mitral.

LC. Lesiones combinadas.

Tabla 2. Cardiopatías en el síndrome de Williams- Beuren. Experiencia del Instituto Nacional de Pediatría.

Cardiopatía	No.	Total	%
1.- ESAo.		12	60
a) puras	10		
b) con CIV	1		
c) con CIA	1		
2.- ERAP.		2	10
a) con CIV	1		
b) con CIA	1		
3.- ESAo. con ERAP	2	2	10
4.- CoAo	1	1	5
5.- EAo.	1	1	5
6.- PCA	1	1	5
7.- HAo.	1	1	5
Total		20	100

ESAo. Estenosis supra valvular aórtica.

CIV. Comunicación interventricular.

CIA. Comunicación interauricular.

ERAP. Estenosis de la rama de la arteria pulmonar.

CoAo. Coartación aórtica.

EAo. Estenosis valvular aórtica.

PCA. Persistencia del conducto arterioso.

HAo. Hipoplasia aórtica.



Figura 1. Facies característica de "duendecillo", en uno de nuestros pacientes, donde se observa: hipertelorismo, nariz ancha, apertura bucal, labios anchos, micrognatia e implantación baja de pabellones auriculares.



Figura 2. Arteriografía con inyección del medio de contraste en ventrículo izquierdo, donde se observa estenosis supraválvular aórtica. Cardiopatía que se presenta con mayor frecuencia en este síndrome.



Figura 3. Angiografía venosa con inyección del medio de contraste en ventrículo derecho, en AP, donde se observan las ramas pulmonares con disminución importante de su diámetro. En nuestro caso de ERAP con CIA.

- 1.- Actis-Dato GM, La Torre M, Caimmi Ph, et al. Williams-Beuren syndrome. Long-term results of surgical treatment of six patients. *J. Cardiovasc Surg.* 1997;38: 125-9
- 2.- Becker AE, Becker MJ, Edwards JE. Mitral valvular abnormalities associated with supraaortic stenosis. *Am J Cardiol*,1972;29:90-4.
- 3.- Beuren AJ, Aspitz J, Harmjanz D. Supraaortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation*, 1962; 26:1235-40.
- 4.- Beuren AJ, Schulze C, Eberle P, Harmjany D, Apitz J. The syndrome of supraaortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *Am J Cardiol*, 1964; 13: 471-83.
- 5.- Bird LM, Billman GF, Lacro RV, Ronald MD, Spicer RL, Jariwala LK, et al. Sudden death in Williams syndrome: report of ten cases. *J. Pediatr.* 1996; 129: 926-31.
- 6.- Bzdúch V, Masura J. Supraaortic stenosis. A constant feature of Williams-Beuren syndrome. *Pediatric Cardiology.* 1993; 14:66.

-
- 7.- Conway EE, Noonan J, Marion RW, Steeg CN. Myocardial infarction leading to sudden death in the Williams syndrome: report of three cases. *J Pediatr*, 1990; 117:593-5.
 - 8.- Chan GM, Buchino JJ, Mehlhorn D, Bourk E, Steichen JJ, Bang RC. Effect of vitamin D on pregnant rabbits and their offspring. *Pediatr Res*, 1979; 13:121-6.
 - 9.- Char F. Williams facies with portal vein aplasia and mental retardation. *Birth Defects*, 1972; 8: 262-3.
 - 10.- Doty DB, Polansky DB, Jenson CB. Supravalvular aortic stenosis: repair by extended aortoplasty. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1977; 74: 362-71.
 - 11.- Espino Vela J. *Cardiología pediátrica en Espino Vela. Estenosis supravalvular aórtica*. 1994. 3ª Ed., Ed Méndez, México D.F.: 284-5 y 610.
 - 12.- Espinoza RG, Corona E, Espino JV. Estenosis aórtica supravalvular. *Acta Pediátrica de México*, 1984; 5:3-11.
 - 13.- Ewart AK, Jin W, Atkinson D, Morris CA, Keating MT. Supravalvular aortic stenosis associated with a deletion disrupting the elastin gene. *J Clin Invest*, 1994; 93: 1071-77.
 - 14.- Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P. et al Hemizygoty at the elastin locus in a development disorder. Williams syndrome. *Nature Genet*, 1993; 5: 11-6.

-
- 15.- Friedman WF, Mills L. The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the supraaortic stenosis syndrome. *Pediatrics*, 1969; 43:12-8.
 - 16.- Friedman WF, Roberts WC. Vitamin D and the supraaortic stenosis syndrome. The transplacental effects of vitamin D on the aorta of the rabbits. *Circulation*, 1966; 34: 77-86.
 - 17.- Gorlin RJ, Cohen MM, Levin SL. *Syndromes of the head and neck*. 1990. 3a. Ed. Oxford University press, New York: 143-8.
 - 18.- Greenberg F. Williams syndrome, professional symposium. *Am J Med Genet*, 1990; 6 (suppl.): 85-8.
 - 19.- Halliday KA, Karas S. Cardiac anomalies in Williams Beuren syndrome. *Arch Dis in Childhood*, 1988; 63: 809-13.
 - 20.- Harris L.L., Nghiem QX. Idiopathic hypercalcemia of infancy with interruption of the aortic arch. *J Pediatr*, 1968; 73: 84-8.
 - 21.- Ingelfinger JR, Newburger JW. Spectrum of renal anomalies in patients with Williams syndrome. *J Pediatr*, 1991; 119:771-3.
 - 22.- Ino T, Nishimoto K, Iwahava M, Akimoto K, Boku H, Kaneko K, et al. Progressive vascular lesions in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Cardiol*, 1988; 9 : 55-8.

-
- 23.- Jacques A.M, William E D, Danielson GK. Pathology of coronary arteries, myocardium and great arteries in supraaortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1994; 108:21-8.
 - 24.- Jones KL, Smith DW. The Williams elfin facies syndrome. *J Pediatr*, 1975; 86: 718-23.
 - 25.- Jones KL. Williams syndrome: an historical perspective of its evolution , natural history and etiology. *Am J Med Genet*, 1990; 6: 89-96.
 - 26.- Kaplan P, Levinson M, Kaplan BS. Cerebral artery stenosis in Williams syndrome cause strokes in childhood. *J Pediatr*, 1995; 126:943-5.
 - 27.- Kitchiner D, Jackson M, Walsh K, Peart I, Arnold R. Prognosis of supraaortic stenosis in 81 patients in Liverpool (1960-1993). *Heart*, 1996; 75: 396-402.
 - 28.- Lashkari A, Smith AK, Graham JM. Williams-Beuren syndrome: an update and review for the primary physician. *CL Pediatrics*, 1999; 38: 189-208.
 - 29.- Levy EP. Infantile hypercalcemia facies and mental retardation associated with atrial septal defect and anomalous pulmonary venous return. *Birth Defects*, 1972; 8: 73-4.
 - 30.- Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J. Pediatr*, 1988; 113: 318-26.

-
- 31.- Morris C.A. Williams Syndrome en Cassidy S, Allanson J. Management of Genetic Syndromes, 2001. 1a. Ed, Ed Wiley-Liss, New York: 517-32.
 - 32.- Nakanishi T, Iwasaki Y, Momma K, Imai Y. Supravalvular aortic stenosis, pulmonary artery stenosis and coronary artery stenosis in twins. *Pediatr Cardiol*, 1996; 17:125-8.
 - 33.- Narin N, Ozyürek R, Bakiler A.R, Parlar A, Arcasoy M, Köprübasi F. Williams syndrome and subaortic stenosis. *Clin Genet*, 1993; 44:223.
 - 34.- Ottesen OE, Antia AU, Rowe RD. Peripheral vascular anomalies associated with the supravalvular aortic stenosis syndrome. *Radiology*, 1966; 86:430-5
 - 35.- Pernot C, Woums AM, Macom F, Admant P. Facies de Williams-Beuren avec retard mental et tetralogie de Fallot. *Pediatrie*, 1984; 39: 53-8.
 - 36.- Preus M. The Williams syndrome: objective, definition and diagnosis. *Clin Genet*, 1984; 25: 422-28.
 - 37.- Rashkind WJ, Golinko R, Arcasoy M. Cardiac findings in idiopathic hypercalcemia of infancy. *J Pediatr*, 1961; 58: 464-9.
 - 38.- Sánchez CA. *Genética Cardiovascular*. Jarpyo ed, Madrid, 1985:111-12.
 - 39.- Soper R, Chaloupka JC, Fayad PB, Grealley JM, Shaywitz B, Awad I, et al. Ischemia stroke and intracranial multifocal cerebral arteriopathy in Williams syndrome. *J Pediatr*, 1995; 126: 945-8.
 - 40.- Taybi H, Lachman R. *Radiology of syndromes, metabolic disorders, and skeletal dysplasias* 1996. 4a. Ed. Mosby, St Louis Missouri: 528.30.

-
- 41.- Wessel A, Pankau R, Berdan W, Lons P. aortic stiffness with the Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Cardiol*, 1997; 18:244.
- 42.- Wessel A, Pankau R, Kececioglu D, Ruschewski W, Bürsch 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.
- 43.- Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*, 1961; 24: 1311-8.
- 44.- Zalstein E, Moes CA, Musewe NN, Freedman RM. Spectrum of cardiovascular anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Cardiol*, 1991; 12: 219-23.

INF
CENTRO DE INFORMACION
- DOCUMENTOS -