



Süt çocukluğu döneminde tanı alan Williams-Beuren sendromu vakası: Erken tanının önemi

The case of Williams-Beuren syndrome diagnosed in infancy: The importance of early diagnosis

Fuat Buğrul,¹ Fahrettin Duymuş²

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Anabilim Dalı, Pediatrik Endokrinoloji Bilim Dalı, Konya, Turkey

²Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya, Turkey

Özet

Williams-Beuren sendromu (WBS) 7. kromozomun uzun kolunun 11.23 bölgesinin mikrolelesyonu sonucu oluşan 1/20.000 sıklığında görülen nadir bir hastalıktır. Karakteristik yüz özelliklerine zihinsel yetersizlik, konjenital kalp anomalileri ve endokrin bozukluklar eşlik edebilir. Tanı klinik ve laboratuvar bulgularıyla şüphelenilen vakalarda floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanılarak delesyonun gösterilmesiyle konur. Bu yazıda, WBS tanısı alan 8 aylık bir vakanın tipik ve atipik bulguları tanımlanmış ve erken tanının önemini vurgulanması amaçlanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Konjenital kalp hastalığı; mikrolelesyon sendromları; süt çocuğu; Williams-Beuren sendromu.

Williams-Beuren sendromu (WBS) 7. kromozomun uzun kolunun 11.23 bölgesinin mikrolelesyonu sonucu oluşan 1/20.000 sıklıkta görülen nadir bir hastalıktır. İlk kez Williams tarafından 1961 yılında supravalyüler aort stenozu (SVAS), tipik yüz görünümü ve hafif zihinsel yetersizliği olan bir grupta tanımlanmıştır.^[1,2]

Tanı, klinik ve laboratuvar bulgularıyla şüphelenilen vakalarda floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle konur. FISH ile delesyon tespit edilemeyen vakalarda MLPA, SNP array ya da mikroarray (CGH) yöntemleriyle de tanıya ulaşılabilir.^[3,4]

Bu yazıda, WBS tanısı alan 8 aylık bir hasta tipik ve atipik bulgularıyla sunularak erken tanının önemi vurgulanmak istenmiştir.

Olgu Sunumu

Sekiz aylık kız hasta büyüme ve nöromotor gelişim geriliği ya-

Abstract

Williams-Beuren syndrome (WBS) is a rare disease with a frequency of 1/20.000 caused by the microdeletion of 11.23 regions of the long arm of chromosome 7. The characteristic facial features of WBS may be accompanied by the mental deficiency, congenital heart abnormalities and endocrine disorders. The diagnosis is made by demonstrating the deletion using fluorescence in situ hybridization (FISH) in the cases suspected by the clinical and the laboratory findings. The typical and atypical findings of an 8-month-old patient diagnosed with WBS is described in this article and our aim is to emphasize the importance of early diagnosis of WBS.

Keywords: Congenital heart disease; microdeletion syndromes; infancy; Williams-Beuren syndrome.

kınmalarıyla polikliniğimize getirildi. Öyküsünden intrauterin büyüme geriliği olduğu, 41 gebelik haftasında sezaryen ile 1800 g ağırlığında doğduğu, doğum sonrası asfiksi nedeniyle 25 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde kaldığı öğrenildi. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Fizik muayenesinde boyu 63 cm (-2.58 SDS), ağırlığı 5500 g (-3.2 SDS), boya göre ağırlığı %81, baş çevresi 41 cm (-2.3 SDS) idi. Belirgin geniş kulaklar, kaşların medialinde düzensiz dağılım, göz çevresinde dolgunluk, epikantal katlantı, basık burun köprüsü, tombul burun ucu, ince üst dudak, uzun filtrum, geniş ağız mevcuttu (Şekil 1). Cilt gerginliğinde azalma, yumuşak ve esnek bir cilt yapısı vardı. Kardiyovasküler değerlendirmede kan basıncı 90/55 mmHg idi ve mezokardiyak odakta 3/6 sistolik üfürüm vardı. Nörolojik değerlendirmede etrafla ilgisiz olduğu, baş kontrolünün olmadığı, gövde ve ekstremiteler tonusunun azaldığı, destekli oturamadığı saptandı.





Şekil 1. Hastamızın fenotipik görünümü.

Laboratuvar tetkiklerinde subklinik hipotiroidi dışında belirgin bir patoloji yoktu (Tablo 1). Ekokardiyografide periferik pulmoner arter stenoz (PPAS), sekundum atrial septal defekt (ASD), perimembranöz ventriküler septal defekt (VSD) ve persistan sol superior vena cava saptandı. Karın ultrasonografisinde patoloji yoktu, renal arterlerde akım normal olarak değerlendirildi. Oftalmolojik değerlendirmede strabismus ve her iki gözde ileri hipermetropi saptandı. Odyolojik değerlendirme normaldi. Ağır nöromotor gelişim geriliği olan hastanın kraniyal görüntülemesi planlandı; ancak, aile istemediği için yapılamadı. Fenotipik özellikleri ve kardiyak bulguları ile birlikte WBS düşünülen hastanın FISH analizinde 7q11.23 bölgesinde mikrolelesyon tespit edildi (Şekil 2).

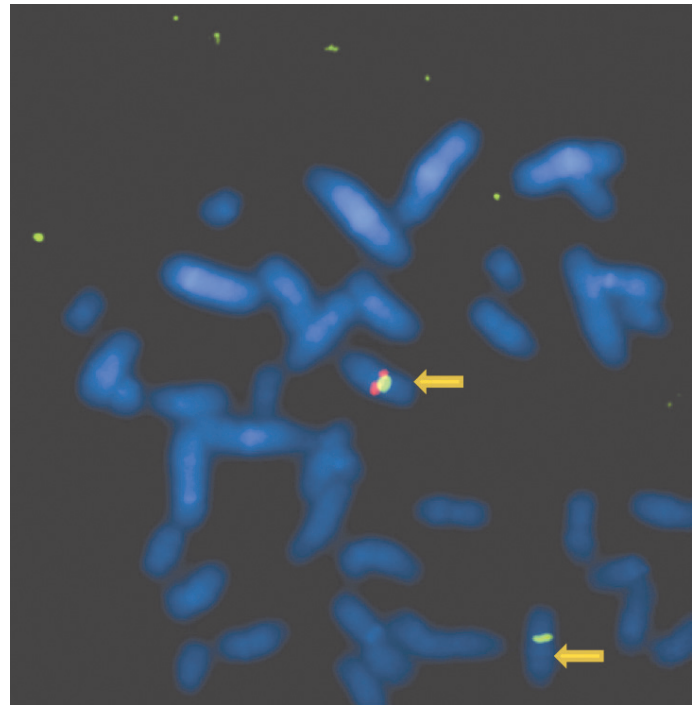
Tartışma

Williams-Beuren sendromu otozomal dominant olarak kalıtılan 7q11.23'deki bir ardışık gen mikrolelesyon sendromudur. Bu bölgede yer alan elastin geni hastalığın patogenezinde önemli yer tutar. Karakteristik yüz özelliklerine zihinsel yetersizlik, konjenital kalp anomalileri ve endokrin bozukluklar eşlik edebilir. Olguların tipik fenotipik özellikleri "peri yüzü" diye de isimlendirilen geniş alın, periorbital dolgunluk, burun kökü basıklığı, geniş ağız, epikantal katlantılar, uzun filtrum ve dolgun yanaklardır. WBS'li çocuklar genelde arkadaş canlısı ve sosyal kişilik yapılarına sahiptirler.

Süt çocukluğu döneminde bulgular belirgin olmasa da yaş

Tablo 1. Hastanın laboratuvar tetkikleri

	Sonuçlar	Normal
Kalsiyum (mg/dl)	10.6	8.8–10.9
Fosfor (mg/dl)	5.8	3.2–6.3
Alkalen Fosfataz (U/L)	198	130–250
FT4 (ng/dl)	1.3	0.9–1.7
TSH (mU/L)	9.6	0.2–5.1
Parathormon (ng/L)	25.05	12–65
Glukoz (mg/dl)	99	70–100
İdrar kalsiyum/kreatin oranı	0.3	<0.6



Şekil 2. Williams Beuren sendromu için yapılan FISH analiz görüntüsü. Yeşil sinyal: Kromozom 7 belirteci; Kırmızı sinyal: ELN geni belirteci; Sarı oklar kromozom 7 yi göstermektedir.

ilerledikçe yüz görünümü ve kişilik yapısı daha tipik hale gelir.^[4,5] Hastamızda tipik fenotipik bulgulara ek olarak hastalığın özellikleri arasında literatürde daha nadir görüldüğü bildirilen ince üst dudak ve kaşların medialde düzensiz dağılımı gibi bulguları da saptanmıştır.

WBS'de en sık kardiyovasküler sistem etkilenir, ayrıca morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Aort ve renal arterlerin düz kaslarının hipertrofisine bağlı olarak gelişen vasküler darlık ciddiyeti değişkenlik göstermekle birlikte hastaların yaklaşık %70'inde bulunur. PPAS süt çocukluğunda daha sık görülür ve genellikle zamanla düzeler. WBS'li vakalarda hipertansiyon saptanma oranı %40–50 civarında olduğu bildirilmektedir. Klinik olarak hipertansiyon süt çocukluğunda saptanmasa da zaman içerisinde belirginleşebilir. Ventriküler veya atrial septal defektler ve aort veya mitral kapak dejenerasyonu gibi intrakardiyak lezyonlar hastaların %20'sinde görülür.^[6,7]

Vakamızda WBS'de en sık saptanan kardiyovasküler bulgu olan SVAS saptanmazken daha nadir görülen persistan sol superior vena cava anomalisi ile birlikte PPAS saptanmış olup kan basıncı değerleri normal sınırlardaydı. Renal arter kan akımı normal olarak değerlendirildi.

WBS ile ilişkili endokrin bozukluklar arasında hiperkalsemi, subklinik hipotiroidi, glukoz intoleransı/diyabet ve puberte prekoks en fazla dikkat çeken sorunlardır. Hiperkalsemi özellikle erken dönemde genelde hafif seyirli (<11.5 mg/dl) olsa da bazen orta veya ağır şekilde de seyredilmektedir. Hiperkalsemi atakları asemptomatik olabilir veya normokalsemisi olan hastalarda bile yaygın olarak ortaya çıkan nonspesifik semptomlarla (kolik veya sinirlilik, hipotoni, azalmış iştah ve kabızlık) ilişkili olabilir. Hiperkalsemiye neden olan mekanizma net olarak aydınlatılamasa da üzerinde durulan önemli mekanizmalar; D vitamini duyarlılığının artması, 1,25 dihidroksi vitamin D seviyesinin artması ve kalsitonin sentez ve salınım defektidir.^[4,8] Hastamızda hiperkalsemi saptandı ve 25 OH D vitamini ile parathormon düzeyleri de normal saptandı. Hipotiroidi, WBS'li hastalarda sık görülür. Hastaların %15-30'unda subklinik hipotiroidi, sadece %2'inde aşikar hipotiroidi bildirilmiştir. Otoimmün tiroid hastalık riskinde de artış olmadığı bildirilmiştir.^[9,10] Bizim olgumuzda da subklinik hipotiroidi saptanmış olup levotiroksin tedavisi başlandı.

WBS'li küçük çocuklar erken motor becerilerin ve konuşma becerilerinin kazanılmasında yaşlarına göre gecikme yaşamaktadır. Bilişsel olarak IQ puanları genellikle düşüktür. Literatürde özellikle küçük yaşta tanı alanların rehabilitasyon programları ve eğitimsel müdahaleler sayesinde prognozunun ve sosyal uyumunun iyileştiği bildirilmiştir.^[3,4] Hastamızın erken dönemde tanı alması özel eğitime erken başlaması açısından avantaj sağlarken doğumda ağır perinatal asfiksi yaşamaması nöromotor gelişiminde prognoza olumsuz yönde etki etmiştir. WBS'li hastalarda yapısal böbrek anomalileri, enürezis ve nefrokalsinozis görülebilmektedir. Hiperkalsiüri genellikle hiperkalsemiye eşlik eder, ancak özellikle bebeklikten sonra izole hiperkalsiüri de saptanabilmekte ve hastaların %5 ila %10'unda nefrokalsinozis bulunur.^[4,11] Hastamızın serum kalsiyum düzeyi ve idrar kalsiyum/kreatin oranı normal sınırlardaydı ve üriner sistem ultrasonografisinde yapısal bir anomali saptanmadı. Oftalmolojik anormallikler ve görsel motor bozuklukları WBS'nin önemli özelliklerindedir. Yıldızsı iris paterni WBS hastalarının %70'inde görülür ve klinik tanı koymak için Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından önerilen tanısız skorlama yöntemindeki yüz özelliklerden biridir. Şaşılık ve kırma kusurları WBS'li hastaların %50'sinde saptanmaktadır. Kırma kusurları arasında en sık görüleni hipermetropik astigmatizmdir. Şaşılık bebeklik döneminde sık iken kırma kusuru çocukluk ve ergenlik döneminde sık görülmektedir. WBS'de kırma kusurlarına bağlı ortaya çıkan ambliyopinin önlenmesi için erken tanı ile birlikte tedavi hastanın yaşam kalitesinin arttırılmasına önemli katkı sağlamaktadır.^[4,12] Bizim hastamızda da şaşılık ve ileri yaşlarda görülmesi beklenen hipermetropik kırma kusuru saptandı ve tedavisi planlanarak rutin göz muayenesi takibine başlandı.

İşitme problemlerine WBS'de sık rastlanmaktadır. Hastaların %90'ında hiperakuzi saptanırken %50'inde tekrarlayan kronik otitis media görülmektedir. WBS'li vakaların sadece %10'unda iletim tipi işitme kaybı saptanmaktadır.^[4,13] Hastamıza yapılan işitme testinde patolojik bulgu saptanmasa da poliklinik takiplerinde işitmenin tekrar değerlendirilmesi planlandı.

Günümüzde WBS için kesin bir tedavi yoktur, ancak hastaların yaşam kalitelerini arttırmak bilişsel ve sosyal yeterliliklerin gelişimini etkin bir biçimde sağlayabilmek, olgularda kardiyovasküler, endokrin, nöromotor sistemleri de içine alan multisistemik yaklaşım benimsemek son derece önemlidir. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde klinik bulgular değişken olduğundan, hastaların tanı alma yaşları genellikle gecikir. Sendromun etkili yönetimi için olgulara erken tanı konulması son derece önemlidir. Takipte yıllık olarak genel sistemlerin muayenesi, görme taraması, işitme değerlendirilmesi, her iki koldan kan basıncının ölçümü, kardiyolojik değerlendirme, tiroid fonksiyon testleri, serum glukozu ve kalsiyum düzeyi ile spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı ve tam idrar tetkiki yapılması önerilmektedir.^[3,4] Olgumuzda aileye genetik danışmanlık verilmiş ve ilgili bölümlere yönlendirme yapılmıştır.

Sonuç olarak süt çocuklarında, hastamızda olduğu gibi özgül fenotipik bulgular belirgin olmayabilir. Özellikle dismorfik bulguları olan olgularda konjenital kalp hastalıkları (SVAS, PPAS gibi) tespit edildiğinde ayırıcı tanıda Williams-Beuren sendromu mutlaka düşünülmelidir. Hastaların erken tanısı ve multidisipliner bir ekiple düzenli takibi hastanın yaşam kalitesinin artmasına önemli katkı sağlamaktadır.

Çıkar çatışması: Bildirilmemiştir.

Kaynaklar

- Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*. 1961;24:1311-8.
- 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;13:471-483.
- Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams Syndrome. *Pediatr* 2001;107:1192-1204.
- Pober BR. Williams-Beuren Syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Jan 21;362(3):239-52.
- Morris CA. Introduction: Williams Syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010 May 15; 154C(2): 203-208.
- Pober BR, Johnson M, Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. *J Clin Invest*. 2008 May;118(5):1606-15.
- Eronen M, Peippo M, Hiippala A, Raatikka M, Arvio M, Johansson R, Kähkönen M. Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet*. 2002 Aug;39(8):554-8.
- Culler FL, Jones KL, Deftos LJ. Impaired calcitonin secretion in patients with Williams syndrome. *J Pediatr*. 1985 Nov;107(5):720-3.
- Cambiaso P, Orazi C, Digilio MC et al. Thyroid Morphology and Subclinical Hypothyroidism in Children and Adolescents with Williams Syndrome. *J Pediatr*. 2007 Jan;150(1):62-5.

10. Kim YM, Cho JH, Kang E, Lee BH, Choi JH, Yoo HW. Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Mar;21(1):15-20.
11. Sforzini C, Milani D, Fossali E, Barbato A, Grumieri G, Bianchetti MG, Selicorni A. Renal tract ultrasonography and calcium homeostasis in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2002 Nov;17(11):899-902.
12. Viana MM, Frasson M, Galvão H, Leão LL, Stofanko M, Gonçalves- Dornelas H, da Silva Cunha P. Ocular Features in 16 Brazilian Patients with Williams-Beuren Syndrome. *Ophthalmic Genet.* 2015;36(3):234-8.
13. Gothelf D, Farber N, Raveh E, Apter A, Attias J. Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities. *Neurology.* 2006 Feb 14;66(3):390-5.