Kabızlık ve Üfürümle Tespit Edilen Williams-Beuren Sendromu *Williams-Beuren Syndrome Detected with Constipation and Murmur*

Merve BÜYÜKBAYRAM¹, Deniz ERİS², Taner KARAKAYA³

¹Isparta Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Isparta, Türkiye

²Isparta Şehir Hastanesi, Çocuk Kardiyoloji Kliniği, Isparta, Türkiye

³Isparta Şehir Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, Isparta, Türkiye

⁴Yüksek İhtisas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Medical Park, Ankara Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

ÖZ

Williams-Beuren sendromu (WBS) 7. kromozomun uzun kolunun 11.23 bölgesinin mikrolelesyonu sonucu oluşan, 1/20.000-30.000 sıklığında görülen nadir bir hastalıktır. Tipik yüz görünümü, mental retardasyon, çeşitli konjenital kalp-damar anomalileri ve endokrinolojik bozukluklar bu sendroma eşlik edebilmektedir. Klinik ve laboratuvar bulguları sonucu şüphelenilen vakalarda tanı floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi kullanılarak bahsedilen bölgenin delesyonunun gösterilmesiyle konur. Biz kronik kabızlık yakınmasıyla tarafımıza başvuran ve eşlik eden klinik bulgularla birlikte yapılan ekokardiyografide periferik pulmoner stenoz saptanan 17 aylık erkek hastada WBS tespit ettik, çok yönlü değerlendirme ve erken tanının öneminin vurgulanmasını amaçladık.

Anahtar Sözcükler: Konjenital kalp hastalığı, pulmoner stenoz, mikrolelesyon sendromları, kabızlık, Williams- Beuren sendromu

ABSTRACT

Williams-Beuren syndrome (WBS) is a rare disease that occurs as a result of microdeletion of 11.23 of the long arm of chromosome 7, with a frequency of 1/20.000-30.000. Typical facial appearance, mental retardation, various congenital cardiovascular anomalies and endocrinological disorders may accompany this syndrome. In cases suspected as a result of clinical and laboratory findings, the diagnosis is made by showing the deletion of the mentioned region using the fluorescent in situ hybridization (FISH) method. We detected WBS in a 17-month-old male patient who presented with chronic constipation and had peripheral pulmonary stenosis in echocardiography performed with accompanying clinical findings, and aimed to emphasize the importance of multidimensional evaluation and early diagnosis.

Keywords: Congenital heart disease, pulmonary stenosis, microdeletion syndromes, constipation, Williams-Beuren syndrome

Cite this article as: Büyükbayram M, Eris D, Karakaya T. Kabızlık ve Üfürümle Tespit Edilen Williams-Beuren Sendromu. YIU Sağlık Bil Derg 2021;2:60-62.

Giriş

Williams-Beuren sendromu (WBS) 7. kromozomun uzun kolunun 11.23 bölgesinin mikrolelesyonu sonucu oluşan, 1/20.000-30.000 sıklığında görülen nadir bir hastalıktır. İlk kez 1961 yılında Williams ve Beuren adlı doktorlar tarafından supravalyüler aort stenozu (SVAS), tipik yüz görünümü ve hafif mental retardasyonu olan bir grupta teşhis edilmiş ve tanımlanmış bir hastalıktır (1,2). Tanı floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemiyle ilgili bölgenin delesyonunun tespit edilmesiyle konur. Fakat FISH ile delesyon tespit edilemeyen vakalarda multiplex ligation-dependent probe amplification

(MLPA) yöntemi, single nucleotide polymorphism (SNP) array ya da array comparative genomic hybridization (CGH) yöntemleri kullanılabilir (3,4). Bu vaka sunumunda pediatri polikliniğine kabızlık şikayeti ile getirilen 17 aylık erkek çocukta

eşlik eden bulgular ile değerlendirildiğinde tanısı konulabilmiş WBS anlatılmakta, ayrıntılı muayene ve genetik tanının önemi vurgulanmaktadır.

Olgu Sunumu

On yedi aylık erkek hasta kabızlık yakınmasıyla polikliniğimize getirildi. Ek gıdaya 6. ayda geçtiği ve ek gıda döneminde başlayan sert ve zor dışkılama nedeniyle değerlendirildiği, tetkiklerin normal olduğu, uzun süredir laksatif kullandığı ve kabızlığa uygun diyetle dengeli beslendiği, beraberinde anne sütü aldığı öğrenildi. Miadında sezaryen ile 3200 g ağırlığında doğmuş olup, postnatal öyküde özellik yoktu. Anne baba arasında akrabalık yoktu. Muayenesinde yürüme çabası olmakla birlikte yürüyemiyordu. Kız kardeşe göre kıyasladığında annesi

Correspondence Address/Yazışma Adresi: Merve BÜYÜKBAYRAM, Isparta Şehir Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bölümü, Isparta, Türkiye
E-mail: drmervepdtr@gmail.com

Yazar ORCID: M. B.: 0000-0001-7998-9656, D.E.: 0000-0003-4345-1082, T.K.: 0000-0002-3437-5324

Received/Geliş Tarihi: 03.04.2021, **Accepted/Kabul Tarihi:** 02.08.2021, **Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 22.08.2021

©Copyright 2021 by Journal of Health Science Yüksek İhtisas University
©Telif Hakkı 2021 Yüksek İhtisas Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi

Şekil 1. Tipik yüz görünümü "elfin face"

Şekil 2. Tipik yüz görünümü "elfin face"

Şekil 3. El 5. parmakta klinodaktili

nöromotor gelişim geriliği tarifliyordu. Hastanın dudak ağız yapısı, burun ucu dolgunluğu babasına benzerlik gösteriyordu. Fizik muayenesinde boyu 86 cm (75-90 persentil), ağırlığı 15.200 g (>97 persentil), baş çevresi 50 cm (75-90 persentil) idi. Burun kökü basık, hafif epikantus, uzun filtrum, belirgin dolgun dudak yapısı, geniş ağız, dişlerde ayrıklık, geniş kulaklar, göz çevresinde dolgunluk, geniş görünümlü burun ucu mevcuttu (Şekil 1, 2). El 5. parmaklarda klinodaktili mevcuttu (Şekil 3). Eklem laksitesi vardı. Kardiyovasküler değerlendirmede kan basıncı 90/55 mmHg, pulse oksimetri ile bakılan oksijen saturasyonu %97 idi. Pulmoner odakta 2/6 sistolik üfürüm vardı. Nörolojik değerlendirmede etrafı ilgisinin olduğu, gövde ve ekstremiteler tonusunun zayıf olduğu, desteksiz yürüyemediği saptandı. Çok cana yakın, etrafı sürekli gülümsüyor, sarılmak istiyor, hafif yüksek seslerde bile korkup ve kulaklarını tıkıyordu. Doğum sonrası iştme taraması normaldi. Tekrarı planlandı. Oftalmolojik değerlendirmede patoloji saptanmadı. Kabızlık için tarafımızca yapılan tetkiklerinde biyokimyada elektrolit değerleri, tiroid fonksiyon testleri ve idrar tahlili normaldi. Akciğer grafisinde özellik yoktu. Ekokardiyografide sol periferik pulmoner arter stenozu (PPAS) saptandı. Pulmoner arter bifurkasyon bölgesinin 2 mm distalinden başlayan uzun segment darlık izlendi. Sol pulmoner arter darlık seviyesinde 0.5 cm ölçüldü (z skoru:-5.1), sağ pulmoner arter ise hafif geniş izlendi, bifurkasyon bölgesinin hemen distalinde 1.2 cm (z skoru:+2.36) ölçüldü. Sol pulmoner arterde darlık bölgesindeki türbülansa maksimum 25 mmHg gradiyent elde edildi. Sağ ventrikül basınç yüklenmesi bulguları yoktu. Karın ultrasonografisinde batın içi ek organ anomalisi yoktu. Hafif nöromotor gelişim geriliği olan hastanın kranial görüntülemesi ve çocuk nöroloji kontrolü planlandı. Öykü ve muayene bulguları ile birlikte WBS düşünülen hastanın FISH analizinde de 7q11.23 bölgesinde mikrodelsiyon tespit edildi. Anne-babasında ise bu bölgeye yönelik yapılan FISH analizinde delesyon saptanmadı ve vaka sporadik vaka olarak değerlendirildi.

Tartışma

Williams-Beuren sendromu sıklıkla otozomal dominant olarak kalıtılan 7q11.23'deki ardışık gen mikrodelsiyon sendromudur. Tipik yüz görünümü, mental retardasyon, konjenital kalp anomalileri ve endokrin bozukluklar bu sendroma eşlik edebilir. Tipik yüz görünümü "elfin face" diye de isimlendirilen geniş alın, periorbital dolgunluk, burun kökü basıklığı, geniş ağız, epikantus, uzun filtrum ve dolgun yanaklardır. Dost canlısı ve sosyal kişilik yapılarından dolayı "kokteyl adamı" olarak da adlandırılırlar (4,5). Hastamızda tipik fenotipik bulgulara ek olarak dolgun ve belirgin dudak yapısı saptanmıştır.

WBS'de kardiyovasküler anomaliler, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Aort ve renal arterlerin düz kaslarının hipertrofisine bağlı olarak gelişen stenoz hastaların yaklaşık %70'inde bulunur. PPAS zamanla düzelmesi nedeniyle süt çocukluğu döneminde daha sık görülür. WBS'li vakalarda %40-50 oranında hipertansiyon olduğu bildirilmektedir. Erken dönemde saptanmasa da zaman içerisinde bulgu verebilir. Ventriküler veya atriyal septal defektler ve aort veya mitral kapak dejenerasyonu gibi intrakardiyak lezyonlar hastaların %20'sinde görülür (6,7). Hastamızda izole PPAS saptanmış olup, oksijen saturasyonu normal olan ve ventrikülde basınç yüklenmesi bulguları olmayan hastanın takiplerinde kardiyak kontrolleri planlandı. Hastamızın arteriyel tansiyonları normal sınırlarda idi.

WBS ile ilişkili endokrin bozukluklar arasında hiperkalsemi, subklinik hipotiroidi, glukoz intoleransı/diyabet ve puberte prekoks en fazla dikkat çeken sorunlardır. Fakat bizim hastamızda tiroid fonksiyonları, kalsiyum, 25-OH Vitamin D değeri, açlık kan şekeri ve diğer biyokimyasal değerler normal saptandı. Takiplerinde kontrolü planlandı. WBS hastalarında kabızlığın hiperkalsemiden bağımsız olabileceği bildirilmiştir. Williams sendromlu çocuklarda ilk bir yaşta kabızlık, rektal prolapsus sıklığı oldukça fazladır. Çölyak açısından da takip

edilmeli ve ergenlik döneminde doku transglutaminaz taraması yapılması önerilmektedir (8). Kabızlık problemi erişkin döneme gelindiğinde de %40 olguda devam eder ve ileri yaşlarda divetriküloz ve divetrikülitler ortaya çıkabilmektedir (8,9).

WBS'li çocuklarda motor becerilerin ve konuşma becerilerinin kazanılmasında yaşitlarına göre gerilik yaşanmaktadır. Bilişsel olarak IQ puanları genellikle düşüktür. Erken tanı alanların rehabilitasyon programları ve eğitimler sayesinde prognozunun ve sosyal uyumunun iyileştiği bildirilmiştir(3,4). Hastamızın nispeten erken dönemde tanı alması özel eğitime erken başlaması bu bakımdan avantaj sağlamaktadır. WBS'li hastalarda yapısal böbrek anomalileri, enürezis ve nefrokalsinozis görülebilmektedir (4,5). 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 özelliklerindendir. Yıldızsı iris paterni WBS hastalarının %70'inde görülür ve klinik tanı koymak için Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) tarafından önerilen tanısal skorlama yöntemindeki yüz özelliklerden biridir. Şaşılık ve kırma kusurları WBS'li hastaların %50'sinde saptanmaktadır. Şaşılık bebeklik döneminde sık iken kırma kusuru çocukluk ve ergenlik döneminde sık görülmektedir. Ambliyopinin önlenmesi için erken tanı ve tedavi önemlidir (4,6). Bizim hastamızda oftalmolojik muayene normal olup, rutin göz muayenesi takibine başlandı. WBS hastalarında işitme problemlerine sık rastlanmaktadır (4). Hastamıza yapılan işitme testinde patolojik bulgu saptanmasa da poliklinik takiplerinde hiperakuzi açısından tekrar değerlendirilmesi planlandı.

WBS'de özel eğitimler ile desteklenen bilişsel ve sosyal yeterlilikler ile pediatrik kardiyoloji, endokrinoloji, nöroloji, odyoloji ve göz takipleri ile yapılacak multidisipliner yaklaşımlarla beraber hastaların yaşam kalitelerini artırmak mümkündür. Yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde klinik bulgular değişken olduğundan, hastaların tanı almaları genellikle gecikir. Sendromun etkili yönetimi için erken tanı çok önemlidir. Takipte yıllık olarak genel sistemlerin muayenesi, görme taraması, işitme değerlendirmesi, her iki koldan kan basıncının ölçümü, kardiyolojik değerlendirme, tiroid fonksiyon testleri, serum glukoza ve kalsiyum düzeyi ile spot idrarda kalsiyum/kreatinin oranı ve tam idrar tetkiki yapılması önerilmektedir

(3,4). Olgumuzda aileye genetik danışmanlık verilmiştir. Kronik kabızlık, dismorfik yüz görünümü, üfürüm tespit edilen çocuklarda kardiyolojik muayene yapılmalı, periferik PS ve SVAS tespit edilen hastalarda WBS mutlaka düşünülmelidir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Informed Consent: Informed patient consent has been received.

Author Contributions: Concept - MB, DE; Design - MB, DE; Supervision - MB, DE; Data Collection and/ or Processing - TK, GA; Analysis and/or Interpretation - MB, DE, TK; Literature Search - MB; Writing - MB; Critical Reviews - MB, DE, TK, GA

Conflict of Interest: The authors do not have any conflicts of interest.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlıdır.

Hasta Onamı: Bilgilendirilmiş hasta onamı alınmıştır.

Yazar Katkıları: Fikir - MB, DE; Tasarım - MB, DE; Denetleme - MB, DE; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - TK, GA; Analiz ve/veya Yorum - MB, DE, TK; Literatür Taraması - MB; Yazıyı Yazan - MB; Eleştirel İnceleme - MB, DE, TK, GA.

Çıkar Çatışması: Yazarların herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir

Kaynaklar

1. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*. 1961;24:1311-8.
2. 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.
3. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams Syndrome. *Pediatr* 2001;107:1192-1204.
4. Pober BR. Williams-Beuren Syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Jan 21;362(3):239-52.
5. Sforzini C, Milani D, Fossali E, Barbato A, Grumieri G, et al. Bianchetti MG, Selicorni A. Renal tract ultrasonography and calcium homeostasis in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2002;17:899-902.
6. Viana MM, Frasson M, Galvão H, Leão LL, Stofanko M, Gonçalves- Dornelas H, et al. Ocular Features in 16 Brazilian Patients with Williams-Beuren Syndrome. *Ophthalmic Genet*. 2015;36:234-8.
7. Eronen M, Peippo M, Hiippala A, Raatikka M, Arvio M, Johansson R, et al. Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet*. 200239:554-8.
8. Hennekam RCM, Krantz ID, Allanson JE. Gorlin's syndromes of the head and neck, Oxford University press. New York, USA, fifth ed., 2010; pp 1143-1151.
9. Morris CA. Williams syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE (eds). *Management of Genetic Syndromes*. John Wiley & Sons. New Jersey, USA, 2nd ed., 2005; pp 655-665.