

Williams Sendromlu Çocuklarda Klinik ve Kardiyovasküler Bulgular

Uz. Dr. Ümit B. SAMANLI, Prof. Dr. Ayşe SARIOĞLU, Doç. Dr. Levent SALTİK,
Prof. Dr. Ali ERTUĞRUL

İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Çocuk Kardiyolojisi Bilim Dalı, Haseki

ÖZET

Williams sendromu, supravalyüler aort stenozu ve periferik pulmoner stenoz en sık olmak üzere periferik damar darlıklarının sıklıkla eşlik ettiği, özel bir yüz görünümü ("elfin facies"), dışa dönük ve iyimser davranış modeli, hafiforta derecede zihinsel ve bedensel gelişme geriliği ile seyreden kalıtsal ve progresif bir multistem hastalığıdır. Devam etmekle olan genetik çalışmalar, 7q11.23 lokalizasyonunda yerleşen elastin gen delesyonunun bu sendromdan sorumlu olduğunu göstermiştir. Supravalyüler aort stenozunun çoğu zaman progresif bir seyir gösterdiği, periferik pulmoner stenozun ise genellikle zaman içinde hafiflediği bildirilmektedir. Bu çalışmada, 14 Williams sendromlu hastanın (başvuruda yaş dağılımı: 1.5 ay ila 12 yıl) klinik ve kardiyovasküler bulguları ve ortalama 3.7 ± 2.40 yıl (5 ay ila 8 yıl) boyunca süren izlem süreleri boyunca görülen seyir incelenmiştir. İki vakada izole SVAS, 5 vakada PPS, 1 vakada PS (biri takipten çıktı, biri opere oldu), 5 vakada kombine SVAS + PPS (aort hipoplazisi + PPS'li bir hasta exitus oldu), 1 vakada Fallot tetralojisi (ilave PPS + tek koroner çıkış; mod. B-T şant operasyonu geçirdi) ve 1 vakada aort koarktasyonu (ilave hafif SVAS + sol koroner dilatasyonu + paraşüt mitral kapak) görüldü. Doğal seyir yönünden SVAS 3 vakada hafif azalma, 2 vakada orta derecede artma gösterdi, iki vakada stabil kaldı; PPS ise 2 vakada azaldı, 2 vakada hafifçe arttı ve 2 vakada stabil kaldı. Opere olan hastalarda (koarktasyon ve PPS) restenoz oluşmadı, şantlı (Fallot) hasta stabil devam ediyor. Biz bu çalışmamızda, Williams sendromunda literatürdeki genel kanıdan farklı olarak supravalyüler aort stenozunun zamanla azalabildiğine, periferik pulmoner stenozun zamanla hafif de olsa artabildiğine, ve ayrıca kardiyak patolojilerin periferik damar darlıkları ile kısıtlı olmayıp çok nadiren Fallot tetralojisi ve aort koarktasyonu gibi lezyonların da söz konusu olabildiğine dikkati çekmek istedik. Bu ilginç hastalığıdaki kardiyak bulguları ve doğal seyri ileride daha geniş ve uzun takipli serilerde değerlendirmenin yararlı olacağı inancındayız.

Anahtar kelimeler: Williams sendromu, supravalyüler aort stenozu, periferik pulmoner stenoz, çocuklar

Williams sendromu, nadir görülen, özel bir yüz görünümü ve davranış özelliği taşıyan, kalbi sık tutan kalıtsal ve progresif bir multi-sistem hastalığıdır. Ti-

pik yüz görünümü "elfin facies" (cin yüzü) olarak ifade edilmektedir. Küçük çene, geniş ağız, dolgun dudaklar, uzun filtrum, geniş-dolgun yanaklar, kısa yassı burun, hipertelorizm ve göz çevresinde şişkinlik dikkat çekicidir (1). Ayrıca, dişlerde düzensizlik ve şaşılık da sık görülür (2). Davranış özelliği yönünden bu çocuklar genellikle konuşkan, neşeli ve iyi huylu olurlar. Hafif-orta derecede zeka geriliği ve somatik gelişme geriliği siktir. Çeşitli araştırmacılar tarafından % 50-100 oranında bulunduğu belirtilen kalp anomalisi ve özellikle supravalyüler aort stenozu (SVAS) ve periferik pulmoner stenoz (PPS) gibi arter stenozları karakteristiktir. Bu nedenle, biz de merkezimize başvuran Williams sendromlu çocuklarda kardiyak bulguların dağılımını ve doğal seyrini incelemeyi, ve bunu yaparken de bu ilginç sendrom ile ilgili bilgileri yeniden gözden geçirmeyi amaçladık.

MATERYEL ve METOD

İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Çocuk Kardiyolojisi Bölümüne kalp yönünden incelenmek üzere üfürüm nedeni ile 1988-1996 yılları arasında gönderilen 14 Williams sendromlu (6 kız, 8 erkek) çocuk araştırmaya alındı. Çocukların yaşları başvuruda 1.5 ay ile 12 yıl arasında değişiyordu (ort. 2.85 ± 3.29 yıl). Bu çalışmaya başlandığı zaman son kez 6 ay veya daha önce görülmüş olan çocukların aileleri ile telefon bağlantısı kurulmaya çalışıldı. Görüşülebilenler bir kez daha kontrole çağrıldı: Gelebilenlerde yeni bir fizik muayene ve ekokardiografik inceleme yapılarak son durum belirlendi. Uzak şehirlerde oturduğu için gelemeyen çocukların ise genel gidişatı, sosyal gelişimi ve şikayetleri üzerinde aileler ile telefonda görüşmeler yapıldı. Opere olan üç hastamızın ameliyat kayıtlarındaki anatomi ile ilgili notlar yeniden incelendi. Kalp kateterizasyonu yapılmış olan sekiz hastaya (kateterde ort. yaş: 4.1 ± 3.76 yıl) ait anjiyogramlar da pulmoner ve aortik morfoloji, periferik dal darlıkları ve koroner anomali yönünden yeniden gözden geçirildi. Bir hastamız bir kez görüldükten sonra takipten çıkmıştı ve tekrar bağlantı kurulamadı; bunun dışındaki hastaların izlem süreleri 5 ay (exitus olan vaka) ile 8 yıl arasında değişiyordu (tüm için: ort. 3.7 ± 2.40 yıl). Son incelemede çocukların yaş ortalaması 6.5 ± 3.93 yıl idi.

Alındığı tarih: 29 Nisan, revizyon: 30 Haziran 1997
Yazışma adresi: Uz. Dr. Ümit Bilge Samanlı Acısu Sok. Çinili Apt. 9/12 Maçka-80680 İstanbul
Tel : (0 212) 260 16 14 Fax: (0 212) 274 74 84

BULGULAR

Klinik özellikler

Williams sendromu tanısı, yukarda giriş bölümünde sıralanan tipik fenotipik özelliklere göre klinik olarak kondu (Tablo 1, Şekil 1). Bir hastada hafif skolyoz, iki hastada hafif içe şaşılık vardı. Bir hastada sesli uyarılara karşı aşırı duyarlık (hiperakuzi) belirgin bir şikayet idi. Birçoğunda dişler normalden küçük ve mine oluşumu hatalı idi. Dört-beş yaşın üstündeki hastalar literatür bilgilerine uygun olarak "iyi huylu, uysal" çocuklar olmalarına rağmen, özellikle küçük yaştakiler ajite, çok ağlayan ve "idareci zor" çocuklar idi. Ortak özellik, geç yürümüş ve geç konuşmuş olmaları idi (3-4 yaş civarında). Hafif/orta derecede zihinsel gelişme geriliği ve hafif/orta somatik gelişme geriliği dikkati çekiyordu. Okul öncesi dönemde alanların konuşmaları rahatça anlaşılıyordu. Ailelerde çocuğunu okula bir yıl geç başlatma eğilimi mevcuttu. Son muayenede okul yaşında olan (6.5 yaş ve üstü) yedi çocuktan sadece dördü okula gidiyordu. Okula başlayanlarda büyük davranış problemleri veya disiplinsizlik bulunmamakla beraber, ortama uyum sağlayabilme ve ders başarısının normalin altında olduğu belirtildi. Hastalardan biri özürülüler okuluna devam ediyordu.

Tablo 1. Williams sendromunda başlıca klinik özellikler

- Orta derecede somatik gelişim geriliği
- Orta derecede zihinsel gelişim geriliği
- Tipik yüz hatları ("elfin facies")
 - Hipertelorizm
 - Periorbital dolgunluk
 - Basık burun kökü, geniş ve kalkık burun ucu
 - Uzun üst dudak, kalın dudaklar, açık duran ağız.
 - Geniş - dolgun yanak
 - Küçük çene
 - Diş anomalileri
- Davranış özellikleri
 - Çevreye dostça, "dışadönük" yaklaşım
- Bağ dokusu anomalileri
 - Kifoskolyoz
 - Diş anomalileri
- Oküler lezyonlar
 - Strabismus
 - İris, lens ve retina damarlarında anomaliler
- Sık kalp anomalisi (literatürde % 50-100):
 - Supravalvüler aort stenozu
 - Periferik pulmoner stenoz
 - Çeşitli lezyonlar
 - Lezyonlar ilerleyici olabilir.

Böbrek anomalileri

Kalp kateterizasyonu ve anjiyografi yapılan sekiz çocuktan dördünde değişik yapısal böbrek anomalilerinin de bulunduğu belirlendi: bir vakada çift kalisyel sistem, iki vakada ektazik kaliksler, bir vakada hipoplazik ve ektopik böbrek görüldü; ancak hiçbirinde üriner fonksiyon bozukluğu belirlenmedi.

Kardiovasküler bulgular

Hastalar, kardiovasküler bulgular yönünden Tablo II'de görüldüğü şekilde dört grupta toplandı. Ayrıca, SVAS (toplam 8 vaka) ve PPS (toplam 11 vaka) bulunan hastaların seyri iki ayrı grup halinde Şekil 2 ve 3'de grafik olarak gösterildi.

1) **İzole supravalvüler aort stenozu:** Bu grupta iki hasta bulunuyordu. Birine 1.5 yaşında, diğerine ise 6 yaşında tanı konmuştu. Bu süre içinde Doppler ekokardiografi ile ölçülen transaortik gradientler birinci

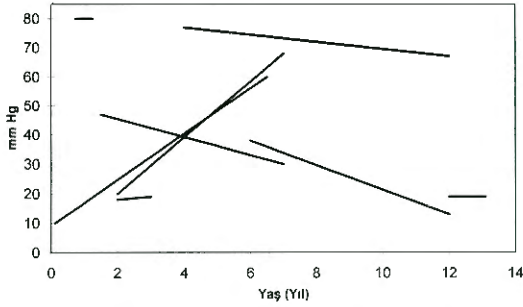


Şekil 1. Williams sendromu ve SVAS + PPS tanısı ile 6.4 yaşında izlenen bu hastamızda, Tablo 1'de tanımlanan tipik yüz karakteri görülmektedir (fotoğraf, annenin izni alınarak yayımlanmaktadır). SVAS = supravalvüler aort stenozu, PPS = periferik pulmoner stenoz.

Tablo 2. Hastalarımızdaki kardiyovasküler bulguların özeti

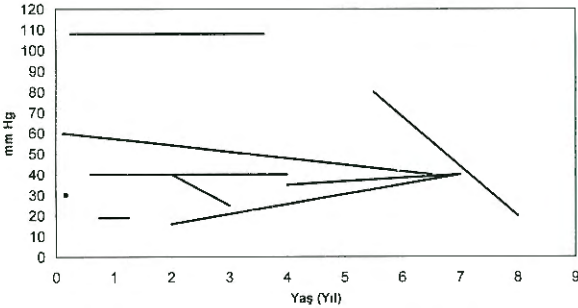
	çalışma grubu (n=14)
Cinsiyet	8 erkek: 6 kız
Erkek: kız oranı	1.3 : 1
Başvuru yaşı:	2 ay - 12 yıl (ort. 8 ± 3.3 yıl)
İzleme süresi	3.7 ± 2.4 yıl
1) İzole SVAS	2 (%14)
2) İzole pulmoner arter darlığı (PPS/PVS)	5 (%37)
3) Kombine sağ ve sol çıkış yolu darlığı Eşlik eden anomali: Aortik hipoplazi	5 (%37) 1/5
4) Değişik lezyonlar	
a) Aort koarktasyonu (eşlik eden anomaliler: SVAS, paraşüt MV, dilata sol koroner arter)	1 (%7)
b) Fallot tetralojisi (eşlik eden anomaliler: PPS, ana PA hipoplazisi, küçük LV, tek koroner çıkış)	1 (%7)

Doğal Seyir (SVAS)



Şekil 2. Supravalvüler aort stenozu bulunan sekiz hastamızdaki doğal seyri gösteren bu grafikte her bir çizginin başı hastanın ilk görüldüğü yaştaki, çizginin sonu ise hastanın son görüldüğü yaştaki transaortik sistolik basınç farkını ifade etmektedir.

Doğal Seyir (PPS)



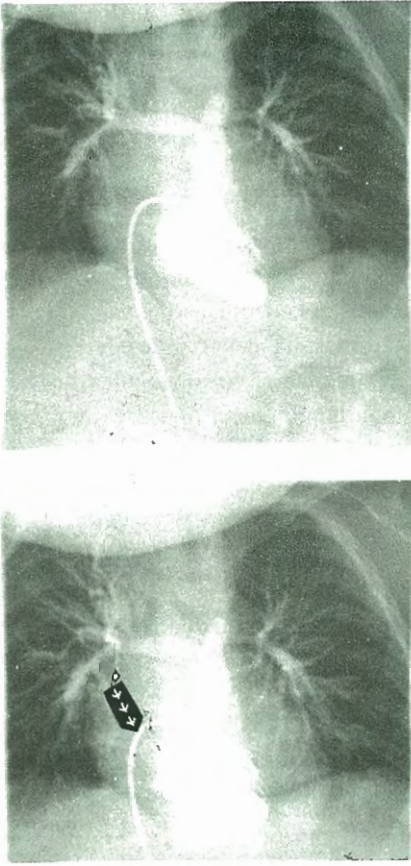
Şekil 3. Periferik pulmoner stenozlu 11 hastamızdan 9'undaki doğal seyri gösteren bu grafikte açıklama Şekil 2'deki gibidir.

hastada 5.4 yılda 47'den 30 mm Hg'ya, diğerinde ise 5.9 yılda 38'den 13 mm Hg'ye düştü.

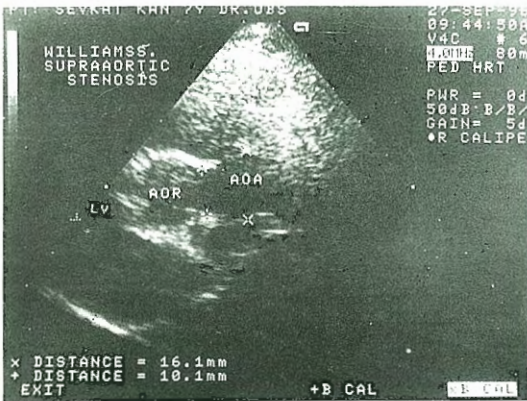
2) İzole pulmoner darlık: Bu grupta başvuru yaşı 2 ay ile 5.5 yıl arasında değişen 5 hasta bulunuyordu. Pulmoner valvüler hafif darlık bulunan 3 aylık bebek

bir kez değerlendirildikten sonra takipten çıktı ve aileye ulaşılamadı. Geri kalan dört vakada izleme süresi 3.1 ± 0.52 yıl idi ve son değerlendirmede hastaların yaşı 3.6 ile 8 yıl arasında değişiyordu. Hastalardan birinde ana pulmoner arter ve onun sol dalında segmenter hipoplazi ve displastik bir pulmoner kapak mevcuttu. Kateterizasyonda transpulmoner basınç farkı 80 mmHg bulundu. Darlıklar cerrahi olarak geniş yama rekonstrüksiyonu yapılarak giderildi; son ekokardiografik değerlendirmede sadece hafif bir periferik pulmoner stenoz (ekokardiografi ile 20 mm Hg) belirlendi. Önemli periferik pulmoner darlık olan diğer hasta, 3 aylıkken başvuran ve 3.4 yıl izlenen bir kız çocuğu. Tanspulmoner basınç farkı ekokardiografi ile 108 mm Hg, kateterizasyonda 90 mm Hg bulundu; anjiyografi çift taraflı multipl ağır periferik pulmoner darlıklar olduğunu gösterdi (Şekil 4). Hastanın inoperabl olduğuna karar verildi. Bu hastada belirgin nöro-motor ve mental retardasyon mevcuttu. Bu gruptaki diğer iki hastada pulmoner arterin sağ ve sol dallarının çıkışı ilgilendiren hafif darlıklar mevcuttu. Bu hastalardan birinde ayrıca supravalyüler bölgede henüz darlığa yol açmayan bir konfigürasyon bozukluğu mevcuttu, öyle ki asandan aortun ekokardiografik incelemesinde PW Doppler ile normal laminer akım örneği alındı.

3) Kombine sağ ve sol ventrikül çıkış yolu darlıkları: Bu gruptaki beş hastada, ortalama başvuru yaşı 1.8 (1.5 ay ila 4 yıl), izleme süresi 4.5 ± 3.29 yıl idi. İki hastada SVAS artarak birinci hastada transaortik basınç gradienti 5.7 yıl içinde 20'den 68 mmHg'ya (Şekil 5), ikinci hastada ise 6.4 yıl içinde 18'den 60 mmHg'ya çıktı. Her iki hastaya kalp kateterizasyonu yapılması planlanmış bulunuyor. Bu iki hastadaki PPS'a gelince, aynı süreler içinde birinci hastada transpulmoner gradient hafifçe arttı (16'dan 40 mm Hg'ye çıktı), ikincisinde ise hafifledi (60 mmHg'den 40 mmHg'ye düştü) (Şekil 6). Bir diğer hastamıza 9 aylıkken PPS ve önemli SVAS tanısı konmuştu; ne yazık ki beş ay sonra kateterizasyon sırasında kontrast enjeksiyonu sırasında oluşan "stone heart" nedeniyle bu hasta kaybedildi. Anjiyografi, bu bulgulara ilaveten önemli aort hipoplazisi olduğunu belgeledi. Bir diğer hastamızda (başvuru yaşı 2 yıl), hafif PPS ve SVAS iki yıl boyunca değişiklik göstermeden sürdü. Bu gruptaki son hasta 4 yaşında bir kız çocuğu: ekokardiografi ile 77 mm Hg transaortik gradient ölçülmüştü. SVAS'un ağırlığını değerlendir-

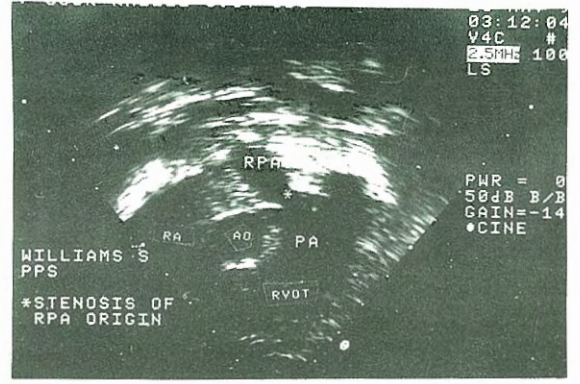


Şekil 4. Bilateral ağır yaygın PPS bulunan bir hastamızın anjiyogramı (darlıklardan bazıları oklarla gösterilmiştir)



Şekil 5. SVAS'lu bir hastamıza ait ekokardiogramda proksimal asandan aortta (AoA) kum saati görüntüsü mevcuttur. AoR=aort kökü, LV=sol ventrikül.

mek için yapılan kalp kateterizasyonu ve anjiyografi 40 mmHg transaortik gradient ve buna ilaveten PPS varlığını (RV sistolik basıncı 56 mmHg) ortaya koydu. Bu hastamız, sekiz yıldır kardiyovasküler bulgularında (SVAS gradientinin 77'den 67 mmHg'ye



Şekil 6. Sağ pulmoner arter (RPA) çıkışındaki hafif darlığı gösteren ekokardiogram (resim, standart görüntü alt-üst çevrilerde elde edilmiştir). PA=pulmoner arter, RVOT=sağ ventrikül çıkış yolu, RA=sağ atrium.

düşmesi dışında) bir değişiklik olmadan izlenmektedir.

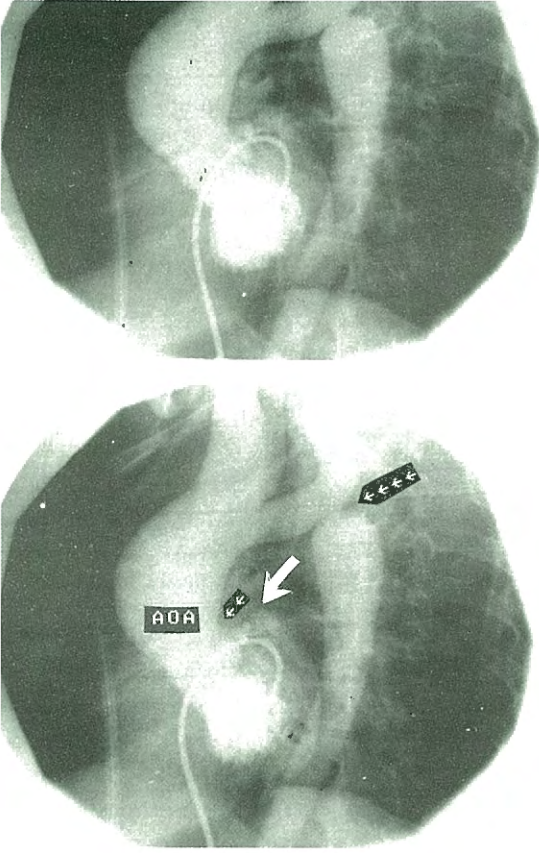
4) Değişik lezyonlar

Bu gruptaki iki hastadan birinde (1 yaşında, kız) esas lezyon Fallot tetralojisi, ana pulmoner arter, bifurkasyon ve sol dalda hipoplazi idi. Anjiyogramlar ilave patoloji olarak bilateral multipl PPS, küçük sol ventrikül ve tek koroner çıkış olduğunu gösterdi. Hastaya sol modifiye Blalock-Taussig şant operasyonu uygulandı ve 4,8 yıllık izleme süresi boyunca halen stabil olarak devam etmektedir. Bir diğer çocukta esas lezyon ise ağır diskret aort koarktasyonu idi (başvuru yaşı 12 yıl). Ayrıca tek papiller kas ve (darlık yapmayan) paraşüt mitral kapak mevcuttu. anjiyografide istmustan sonra belirgin poststenotik dilatasyon bulunduğu, ayrıca sinotübüler bileşkenin dar görüldüğü, asandan aortanın ve sol koroner arterin dilate görüldüğü belirlendi (Şekil 7), bu hastamızda da başarılı bir operasyonla koarktasyon giderildi. Halen ekokardiografi ile hafif SVAS (20 mmHg gradient) bulgusu devam etmektedir.

TARTIŞMA

Mental retardasyon ve tipik yüz görünümü ile beraber seyreden supravavüler aort stenozu ilk kez 1961 yılında Williams ve ark (1) tarafından tarif edilmiştir. Beuren daha sonra bu sendromda periferik pulmoner stenozların önemine işaret etmiş ve patolojik dış gelişimine dikkati çekmiştir (2).

Nadir olarak ailevi vakalara rastlanmakla beraber



Şekil 7. Önemli aort koarktasyonu bulunan hastanın sol ventrikül anjiyografisinde 1) diskret aort koarktasyonu (dörtlü oklar), 2) hafif SVAS (ikili oklar), 3) sol koroner arterde (kalın ok), asendan aortta, ve postkoarktasyon bölgesinde (AoD) dilatasyon görülmektedir.

Williams sendromu genellikle tek vakalar (tek mutasyon) halinde görülür. Yaklaşık 20,000 ile 50,000 doğumda bir rastlandığı ve bu bebeklerin yaklaşık üçte birinin düşük doğum tartısı ile doğduğu belirtilmektedir (3,4). Hayatın ilk 2-4 yılında büyüme gelişme ve nöromotor gelişim yavaş olmakta dört yaşlarından itibaren ve prepubertal dönemde "catch-up growth" görülmekte ancak yine de erişkin boyu biraz kısa kalmaktadır (5,6). Bebeklik çağı sık kolik, beslenme sorunları, gelişme geriliği, otitis media gibi şikayetlerle dolu olmakla beraber, Williams sendromu tanısının konması genellikle 4-6 yaşlarına kadar gecikebilmektedir. Geniş fenotipik değişkenlik görülmekle beraber hayatın ikinci ayından itibaren Williams sendromu tanısı konabileceği, 18 aylıktan itibaren ise tipik özelliklerin ortaya çıktığı bildirilmektedir (6). Bizim de en küçük hastamıza tanı 1.5 aylık iken konmuştu ve 6.4 yıldır izlenmektedir.

Zeka seviyesi normalin alt sınırlarından önemli men-

tal retardasyona kadar geniş bir dağılım gösterir. Hastaların birçoğunda kısıtlı zihinsel kapasiteleri ile tezat oluşturan bir "dışa dönüklük" ve fazla konuşkanlık ("cocktail party speech"), ama bunun yanısıra tanımadıkları bir yabancıdan peşinden gitmek gibi safça bir "iyi niyetlilik" dikkati çekmektedir (7,8). Yaş ilerledikçe progresif eklem kısıtlılığı ve hipertoni ortaya çıkabilir (6). Ani felç ve koma vakalarının varlığı bilinmekte, ancak bunlarda her zaman serebral arter darlıklarının görülmediği bildirilmektedir (9,10). Erişkinlerde hipertansiyon, gastrointestinal ve genitouriner problemler sık görülür; ayrıca psikolojik ve adaptif sorunlardan ötürü erişkinlerde bağımsız bir hayat kurma oranının düşük olduğu bildirilmektedir (6,11,12,13).

Williams sendromlu hastaların %53 ile %100'ünde kardiyovasküler bozukluklar bulunur (14,15,16), ve bozuklukların da yaklaşık %90'ı supravalyüler aort stenozu, periferik pulmoner stenoz veya bunların kombinasyonu şeklindedir. Supravalyüler aort stenozu özel bir önem taşır çünkü progresif olduğu ve semptoma yol açabildiği bilinmektedir (6,16-19). Nadir olarak mitral kapak prolapsusu, ventriküler septal defekt, biküspid aort, koroner anomaliler, aort koarktasyonu da bildirilmiştir (6, 11, 16-20, 22).

Elli dokuz Williams sendromlu hastayı yaklaşık 2 ila 28 yıl boyunca izleyen Wessel ve ark (16) bunlardan supravalyüler aort stenozu olan 45 hastada, bebeklikte 20 mmHg'den düşük gradient ölçülenlerde 20 yıl boyunca genellikle darlığın artmadığını hatta bazılarında hafiflediğini, 20 mmHg'den daha fazla bir gradient ile izlenmeye alınan hastalarda ise darlığın giderek arttığını ve bunların %60'ının opere olduğunu belirtmişlerdir. Yazarlar ayrıca aort hipoplazisi varlığının, postoperatuar restenoz riskini arttırdığını bildirmişlerdir. bizim serimizde (Şekil 2) ise 8 hastadan ikisinde SVAS giderek arttı (SVAS ve aort hipoplazisi olan bir vaka kaybedildi), üçüncü azaldı (transaortik sistolik basınç farkı 38, 47 ve 77'den sırasıyla 13, 30 ve 67'ye düştü), diğerlerinde ise değişiklik olmadı. Bazı serilerde çok nadir olduğu, buna karşın postoperatuar restenoz riskinin yüksek olduğu bildirilen (16, 23, 24) aort koarktasyonu bizim serimizde de literatürdeki gibi çok düşük oranda (%7, sadece bir vakada) görüldü, ve postoperatuar anjiyografi tekrarı, restenoz oluşmadığını gösterdi.

Aort patolojileri arasında koroner anomaliler de

önemli bir yer tutmaktadır. Özellikle yüksek çıkış durumunda olan koroner orifisin supravalyüler stenozdan etkilenecek daralması veya yüksek basınç nedeniyle genişlemesi ve hatta operasyon gerektiren anevrizma varlığı tarif edilmektedir (18, 25, 26). Bizim de aort koarktasyonu + SVAS olan vakamızda hafif sol koroner arter dilatasyonu, Fallot tetralojili hastamızda ise tek (sol) koroner çıkışı mevcuttu.

Williams sendromunda pulmoner stenoz da, periferik darlıklar, sağ/sol dal darlığı veya kapak darlığı şeklinde, sık görülmektedir (2,6). Doğal seyir konusunda en kapsamlı çalışmalardan birini yapmış olan Wessel ve arkadaşları (16) PPS'lu 23 hastayı ortalama 14,4 yıl boyunca izleyerek sistolik basınç farklarının giderek düştüğünü kaydetmişlerdir. Yazarlar, PPS'u ilgilendiren 85 mm Hg'lik basınç gradientlerinin bile adolesansta 15 mm Hg'ye düşebildiğini bildirmekte ve bu nedenle PPS'un prognozunun genel olarak iyi olarak kabul edilmesi gerektiğini bildirmektedirler. Bizim serimizde bir hasta opere olarak pulmoner darlıkları giderildi (Şekil 3), iki vakada darlık kendiliğinden hafifledi, iki vakada aynı kaldı, iki vakada ise literatürdeki genel kanıdan farklı olarak, hafifçe yükselme gösterdi.

Yurdumuzda da Williams sendromlu çocuklar ile ilgili yayınlar mevcuttur. Özme ve ark. 1977'de iki vakayı, Özer ve ark. ise 1993'de dört yeni vakayı yayınlamışlardır (27, 28). Bu son çalışmada, hastalardan birine, 63 mmHg transpulmoner sistolik gradiente yol açan valvüler pulmoner stenoz nedeniyle başarılı balon valvüloplasti uygulandığı, bir hastada aorta yönelik cerrahi girişim kararı alındığı, iki hastanın ise hafif sol ve/veya sağ ventrikül çıkış yolu darlıkları nedeni ile izlenmeye devam edildiği bildirilmektedir.

İzole supravalyüler stenozun, otozomal dominant kalıtımla geçebildiği gösterilmiştir (29). Genetik çalışmalar, supravalyüler aort stenozunda ve vasküler gelişim bozukluklarında elastinin kritik önemi olduğunu ortaya koymuştur (19). Elastin, büyük kan damarlarına, akciğerlere ve deriye elastisite veren elastik liflerin önemli bir komponentidir. Elastin eksikliğinde patolojik olarak, büyük damarlarda medial displazi, koronerlerde ise her üç tabakada değişiklikler mevcuttur (25). Elastini ilgilendiren genin kromozom haritasında 7q11.23 bölgesinde bulunduğu ve Williams sendromlu hastaların %91'inde bu bölgede

gen delesyonu olduğu gösterilmiştir. Nickerson ve ark (19), elastin delesyonları ile kardiovasküler komplikasyonların korelasyonunu araştırmışlardır: SVAS olan hastaların hepsinde elastin geni delesyonu olduğu, delesyon olanların bazılarında SVAS bulunmadığı, ayrıca fenotipik olarak tartışmasız Williams sendromu özellikleri taşıyıp kardiyak lezyon bulunmayan bazı hastalarda elastin geni delesyonu belirlenemediğini ortaya koymuşlardır. Çeşitli araştırmaların sonuçları göstermektedir ki klinik ve kardiovasküler bulguların ortaya çıkması, elastin geninin bulunduğu kromozom bölgesindeki bozukluğun ne kadar küçük veya geniş bir bölgeyi kapsadığı, elastin geninden başka henüz tanımlanmamış hangi genleri de ilgilendirdiği ve ayrıca gen delesyonuna büyük damarlardaki elastinin ne derece kantitatif veya kalitatif cevap verdiğine bağlıdır (29, 30).

Normal aortada elastin lifleri, düz kaslar arasında, paralel tabakalar halinde uzanırlar. Supravalyüler aort stenozunda elastin liflerinin paralel orientasyonu bozulur ve hem düz kasları, hem elastini hem de kollajeni ilgilendiren kümeleşmelerle tam bir histolojik düzensizlik ortaya çıkar ("mosaic elastic disorganization of the aortic wall"); bu durum lokalize deformiteler veya diffüz hipoplazi ile sonuçlanır. Sonuç olarak, aorta, yapısal düzeni bozulmuş olan bu bölgesinde, normal hemodinamik strese gerektiği gibi cevap veremez, ve olay kolaylıkla progresif bir hal alabilir (6, 17). Pulmoner arterler ise, benzer histolojik lezyonlara rağmen aortadan farklı olarak, pulmoner kan yatağındaki düşük basınç sayesinde zaman içinde normal büyümeye imkan bulabilmektedirler. Elastin azalması, Williams sendromlu hastalardaki kalınmetalik sesi, erişkinlerde cildin erken yaşlanmasını ve sıkça hipertansiyon saptanmasını da açıklamaktadır (19). Bu nadir ve ilginç sendromda daha çok hastayı kapsayan uzun süreli takiplerin ve ayrıntılı genetik çalışmaların yapılması ile bu hastalığın etyolojisi ve progresyonu ile ilgili daha kapsamlı bir anlayışa ulaşılabileceği şüphesizdir.

Teşekkür: İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Genetik Bilim Dalı'ndan Uz. Dr. Hülya Kayserili'ye, bu çalışma sırasında bize cömertçe destek sağladığı için teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB: Supra-valvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24:1311-18
2. Beuren AJ, Schulze C, Eberle P, Harmjanz D, Apitz J: The syndrome of supra-valvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *Am J Cardiol* 1964; 471-81
3. Greenberg F: Williams syndrome professional symposium. *Am J Med Genet (Suppl)* 1990; 6:85-88
4. Pankau R, Partsch CF, Gosch A, Oppermann HC, Wessel A: Statural growth in Williams-Beuren syndrome. *Eur J Pediatr* 1992; 151:751-5
5. Parsch CF, Pankau R, Blum WF, Gosch A, Wessel A: Hormonal regulation in children and adults with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 51:251-7
6. Morris CA, Demsey SA, Leonard AO, Dilts C, Blackburn BL: Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 1988; 113:319-26
7. Udwin O, Yule W: Expressive language of children with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1990 (Suppl); 6:108-14
8. Gosch A, Stading G, Pankau R: Linguistic abilities in children with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52:291-3
9. Kaplan P, Levinson M, Kaplan BS: Cerebral artery stenoses in Williams syndrome cause strokes in childhood. *J Pediatr* 1995; 126:943-5
10. Wollack JB, Kaufer M, LaMonte MP, Rothman M: Stroke in Williams syndrome. *Stroke* 1996; 17:143-6 (abstract)
11. Lopez-Rangel E, Maurice M, McGillivray B, Friedman JM: Williams syndrome in adults. *Am J Med Genet* 1992; 44:720-9
12. Morris CA, Leonard CO, Dilts C, Demsey SA: Adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1990 (Suppl); 6:102-7
13. Gosch A, Pankau R: Social-emotional and behavioral adjustment in children with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 53: 335-9
14. Byornstad PG: Williams-Beuren syndrome in Norway. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1994; 114: 25-28 (abstract)
15. Hallidie-Smith KA, Karas S: Cardiac anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Arch Dis Child* 1988; 53: 809-13 (abstract)
16. Wessel A, Pankau R, Kececioğlu D, Ruschewski W, Bursch 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
17. Ino T, Nishimoto K, Iwahara M et al.: Progressive vascular lesions in Williams-Beuren syndrome. *Ped Cardiol* 1988; 9: 55-58 (abstract)
18. van Son JAM, Danielson GK, Puga FJ et al.: Supra-valvular aortic stenosis: long-term results of surgical treatment. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1994; 107: 103-115
19. Nickerson E, Greenberg F, Keating MT, McCaskill C, Shaffer LG: Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90 % of patients with Williams syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1156-61
20. Zalstein E, Moes CA, Musewe NN, Freedom RM: Spectrum of cardiovascular anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Cardiol* 1991; 12: 219-23
21. Kececioğlu D, Kotthoff S, Vogt J: Williams-Beuren syndrome: a 30-year follow-up of natural and postoperative course. *Eur Heart J* 1993; 14: 1458-64
22. Matsuda H, Miyamoto Y, Takahashi T, Kadoba K, Nakano S, Sano T: Extended aortic and left main coronary angioplasty with a single pericardial patch in a patient with Williams syndrome. *Ann Thorac Surg* 1991, 52: 1331-3
23. Williams RL, Azouz EM: Aortic anomalies in an adolescent with the Williams' elfin facies syndrome. *Pediatr Radiol* 1984; 14: 122-4 (abstract)
24. Bergamini TM, Bernard JD, Mavroudis C, Backer CL, Muster AJ, Richardson JD: Coarctation of the abdominal aorta. *Ann Vasc Surg* 1995; 9: 352-6
25. van Son JA, Edwards WD, Danielson GK: Pathology of coronary arteries, myocardium and great arteries in supra-valvular aortic stenosis. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1994;108: 21-8
26. Bernard Y, Didier D, Bozio A, Champsaur G, Renaud JC, Maurat JP: Coronary anomalies associated with the Williams-Beuren syndrome. A propos of 2 cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1985; 78: 791-5
27. Özme Ş, Akçoral A, Saraçlar M: Supra-valvüler aort stenozu. *Çocuk Sağl Hast Derg* 1997; 20: 36
28. Özer S, Şenocak F, Öztunç F, Bilgiç A, Balcı S et al.: Williams sendromlu dört vakanın kardiyolojik bulguları. *Çocuk Sağl ve Hast Derg* 1993; 36: 263-273
29. Morris CA, Loker J, Ensing G, Stock AD: Supra-valvular aortic stenosis cosegregates with a familial 6; 7 translocation which disrupts the elastin gene. *Am J Med Genet* 1993; 46: 737-44
30. Lowery MC, Morris CA, Ewart A, et al: Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 49-53