

## Williams sendromlu hastaların kardiyak patolojileri ve klinik izlemi

### *Cardiac pathologies and clinical follow-up of patients with Williams syndrome*

Özlem Sarısoy,<sup>1</sup> Canan Ayabakan,<sup>1</sup> Kürşad Tokel,<sup>1</sup> Bülent Sarıtaş,<sup>2</sup> Can Vuran,<sup>2</sup> Emre Özker,<sup>2</sup> Rıza Türköz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Pediatrik Kardiyoloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü, İstanbul, Türkiye

Ağustos 2008 - Ağustos 2011 tarihleri arasında Williams sendromlu dokuz hasta (3 kız, 6 erkek; ort. yaş 19±29 ay) kliniğimize başvurdu. Hastaların vücut ağırlıkları 9454±5880 g idi. Hastaların ikisinde supravavüler aort darlığı (sAS), birinde periferik pulmoner darlık (PPS), birinde supravavüler PS (sPS), ikisinde sAS ve sPS, üçünde sAS ve iki taraflı PPS saptandı. İki hasta ameliyat edilmedi. Dört hastaya sAS ve PPS, bir hastaya sAS ile valvüler ve sPS, bir hastaya sPS ve PPS, bir hastaya sAS ameliyatı yapıldı. Gradyanlarda azalma olmakla birlikte, izlemede artış saptanmadı.

**Anahtar sözcükler:** Aortik darlık; klinik seyir; pulmoner darlık; Williams sendromu.

Between August 2008 and August 2011, nine patients (3 girls, 6 boys; mean age 19±29 months) were admitted to our clinic with Williams syndrome. The mean body weight of the patients was 9454±5880 g. Two patients had supravavular aortic stenosis (sAS), one had periferik pulmonary stenosis (PPS), one had supravavular PS (sPS), two had sAS and sPS, and three had sAS and bilateral PPS. Two patients were not operated. Four patients were operated for sAS and PPS, one patient for sAS, valvular and sPS, one patient for PPS and sPS, and one patient for sAS operation. The gradients were decreased and remained unchanged during follow-up.

**Key words:** Aortic stenosis; clinical follow-up; pulmonary stenosis; Williams syndrome.

Williams sendromu, 7q11.23 kromozomundaki elastin geninin mikrodelsiyonu sonucu oluşan, tipik yüz görünümü, büyüme geriliği, orta dereceli mental retardasyon, endokrinolojik anomaliler ve doğuştan kalp hastalığı ile karakterize bir sendromdur.<sup>[1]</sup> Doğuştan kalp hastalığının sıklığı %60-80'dir.<sup>[2]</sup> Elastin, özellikle büyük arterlerin duvar proteini olduğu için supravavüler aort darlığı ve periferik pulmoner arter (PA) darlığı en sık görülen patolojilerdir.<sup>[2]</sup>

Bu yazıda, 2008-2011 tarihleri arasında kliniğimize kardiyak patolojileri nedeniyle başvuran, floresan in situ hibridizasyon (FISH) testi ile Williams sendromu tanısı doğrulanmış dokuz olgunun (3 kız, 6 erkek) bulguları incelendi.

## OLGU SUNUMU

Olguların ortalama yaşı 19±29 ay (dağılım, 3-96 ay), ortalama vücut ağırlığı ise 9454±5880 gram (dağılım, 3800-23800 gr) idi. Olguların ikisinde supravavüler aort darlığı (AS), birinde periferik pulmoner darlık (PPS), birinde supravavüler pulmoner darlık (PS), ikisinde supravavüler AS ve supravavüler PS, üçünde supravavüler AS ve iki taraflı PPS saptandı. Eşlik eden kardiyolojik patolojiler atriyal septal defekt (n=2), patent duktus arteriozus (n=1), ventriküler septal defekt (n=1) idi (Tablo 1).

Olguların izlem süreleri ortalama 17±23 ay (dağılım, 2-74 ay) idi. Yedi olgu kardiyak patolojileri nedeniyle ameliyat edildi. Bunlardan dördüne supravavüler AS



Available online at  
www.tgkdc.dergisi.org  
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2013.7404  
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 14 Temmuz 2012 Kabul tarihi: 04 Eylül 2012

Yazışma adresi: Dr. Canan Ayabakan, Başkent Üniversitesi İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Pediatrik Kardiyoloji Bölümü, 34662 Altunizade, Üsküdar, İstanbul, Türkiye.

Tel: 0216 - 554 15 00 e-posta: cayabakan@yahoo.com

**Tablo 1. Williams sendromlu olguların özellikleri**

Olgu no	Yaş (ay)/cinsiyet	Şikayet	Ekokardiyografi gradiyentleri (mmHg)				Tanı	Ameliyat
			Aort	Ana PA	Sağ PA	Sol PA		
1	12/K	Yorulma, morarma Nefes darlığı	12.8	74	4.1	5.4	SVPS, sağ PA darlığı, ASD	Ana PA ve dallarına yamaplasti
2	15/K	Çabuk yorulma	46	92	–	–	SVAS, SVPS	Aorta yamaplasti, PA'ya hilustan hilusa yamaplasti
3	6/K	Üfürüm	73	36	–	–	SVAS, SVPS	Aort ve PA Valvüler PS yamaplasti, pulmoner valvotomi
4	10/E	Üfürüm	64	2.2	10.4	12.2	SVAS	Aort yamaplasti
5	11/E	Hırıltılı solunum	44	29.8	75	40	SVAS, PPS, PDA	Aorta yamaplasti, PA'ya hilustan hilusa yamaplasti
6	15/E	Üfürüm	52	10.2	28	34	SVAS, PPS	Aorta yamaplasti, PA'ya hilustan hilusa yamaplasti
7	5/E	Üfürüm	27	3.6	47	60	SVAS, PPS, ASD	Aorta yamaplasti, PA'ya hilustan hilusa yamaplasti
8	96/E	Üfürüm	15	5,4	12	12	SVAS	Yok
9	3/E	Üfürüm	10.9	10.4	20.9	35.9	PPS, VSD	Yok

PA: Pulmoner arter; SVPS: Supravavüler pulmoner darlık; ASD: Atriyal septal defekt; SVAS: Supravavüler aort darlığı; PS: Pulmoner darlık; PDA: Patent duktus arteriosus; PPS: Periferik pulmoner darlık; VSD: Ventriküler septal defekt.

giderilmesi ve hilustan hilusa pulmoner yamaplasti; bir olguya supravavüler AS ve PS giderilmesi, pulmoner kapağa valvotomi; bir olguya yalnızca supravavüler AS giderilmesi, bir olguya da PA ve dallarının rekonstrüksiyonu ameliyatı yapıldı (Tablo 1).

Olguların ekokardiyografik incelemelerinde belirlenen aort ve PA gradiyentleri Tablo 1'de verilmiştir. Ameliyat edilen olguların ameliyat öncesi kateter-anjiyografilerinde basınçlar sol ventrikülde

161±30 mmHg (dağılım, 119-199 mmHg), sağ ventrikülde 105±30 mmHg (dağılım, 51-141 mmHg) bulundu. Olguların ölçümleri Tablo 2'de verilmiştir.

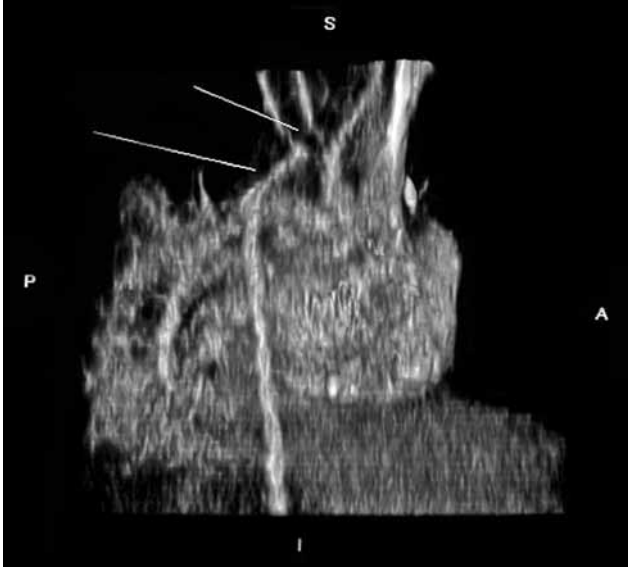
Ameliyat sonrası ekokardiyografik olarak değerlendirilen gradiyentlerde belirgin azalma saptandı, takipteki ölçümlerinde artış gözlenmedi (Tablo 2).

Supravavüler AS giderilmesi ve PA'ların yama ile genişletilmesi ameliyatı yapılan bir olguda (olgu no: 7) ise ameliyat sonrası dirençli hipertansiyon gelişti. Ameliyat

**Tablo 2. Ameliyat edilen hastaların anjiyografi ve ekokardiyografi bulguları**

Olgu no	Ameliyat öncesi anjiyografik olarak ölçülen basınçlar (mmHg)							Ameliyat sonrası EKO gradiyentleri (mmHg)				Son EKO gradiyentleri (mmHg)			
	Ç.Ao	Sol V	Sağ V	Ana PAp	Ana PAd	Sağ PA	Sol PA	Ao	Ana PA	Sağ PA	Sol PA	Ao	Ana PA	Sağ PA	Sol PA
1	–	119	121	117	65	38	31	8.1	35	21.2	17.3	15.4	21.1	22.4	25.6
2	146	146	112	112	72	–	–	32	25	32	59	31.8	6.1	17	32
3	–	–	51	18	33	27	29	29	23	27	32	13.4	23.6	15.4	20.5
4	142	172	–	–	–	–	–	21.7	5.4	10.7	12.9	17.6	5.4	–	–
5	182	199	141	121	–	22	15	25	23.5	35	35	32.8	20	37.6	37.6
6	–	173	106	110	–	30	16	Ex	–	–	–	–	–	–	–
7	–	–	104	–	13	96	57	26	12	34.4	30	8.6	17.6	21	30

EKO: Ekokardiyografi; Ç.Ao: Çıkan aort; LV: Sol ventrikül; RV: Sağ ventrikül; PA: Pulmoner arter; p: Proksimal; d: Distal.



**Şekil 1.** Supravalyüler aort darlığı nedeniyle ameliyat edilen hastada kanülasyon bölgesinde gelişen darlık ve inen aortta intimal kalınlaşmaya bağlı lümeninde darlık (kontrastlı bilgisayarlı tomografi görüntüsü).

öncesi dönemde koarktasyon bulgusu olmayan olgunun ekokardiyografik incelemesinde arkus aort ve inen aortta 40 mmHg'lık gradiyent oluşturan darlık bulundu. Bilgisayarlı tomografide ameliyattaki aortik kanülasyon bölgesinde fibrozis ve inen aortta intimal kalınlaşmaya bağlı darlıklar saptandı (Şekil 1). Koarktasyon tamiri için olgu tekrar ameliyata alındı.

Diğer bir olguda (olgu no: 6) iki taraflı PA dallarında yaygın darlık olması nedeniyle her iki PA dalına balon anjiyoplasti uygulandı fakat gradiyentin azalmaması üzerine olgu ameliyat edildi (Şekil 2). Supravalyüler AS giderilmesi ve hilustan hilusa PA'ların yama ile genişletilmesi ameliyatı yapılan olguya ameliyat sırasında sağ koroner arter (sağ KA) yaralandığı için sağ iç meme

arteri (İMA) ile sağ KA baypas yapıldı. Bu olgunun ameliyat öncesi supravalyüler AS gradiyenti 74 mmHg, sağ ventrikül basıncı 106 mmHg idi. Ameliyat sonrası ECMO (extracorporeal membrane oxygenator) ile yoğun bakıma alınan hasta ECMO'dan ayrılmayı tolere edemedi, iki gün sonra hipotansiyon ve düşük debi nedeni ile kaybedildi.

İki olgu ameliyat edilmeden izlendi. Supravalyüler AS tanısı konulan olgunun başlangıç aort gradiyenti 15 mmHg iken iki yıl sonra 23 mmHg bulundu. Olgunun yıllık olarak takibine devam edilmektedir. İkinci olgunun PPS ve ventriküler septal defekti vardı. İlk ekokardiyografide (EKO) aort gradiyenti 10.9 mmHg, sol PA gradiyenti 35.9 mmHg, sağ PA gradiyenti 20.9 mmHg ölçüldü. Takibinin 3. yılında aort gradiyenti 33.6 mmHg, sol PA gradiyenti 23 mmHg, sağ PA gradiyenti 17.1 mmHg saptandı. Olgunun altı aylık aralarla izlemine devam edilmektedir.

## TARTIŞMA

Williams sendromlu olgularda, 7q11.23 kromozomunda bulunan elastin genindeki mutasyon, arteriyel esnekliğin azalmasına, düz kas hücrelerinde ve fibroblastlarda proliferasyona, kısa elastik fibrillerin düzensiz yerleşimine yol açar. Büyük arterlerin media ve intima tabakalarında kalınlaşma, fibrozis ve luminal darlık görülür.<sup>[5-8]</sup>

Supravalyüler AS'de sinotübüler bileşke tutulumu tipiktir ve anjiyografik olarak kum saati görünümüne neden olur.<sup>[4]</sup> Olgularımız arasında da supravalyüler AS en sık rastlanan patoloji idi ve olguların biri hariç hepsinde vardı.

Scheiber ve ark.,<sup>[9]</sup> supravalyüler AS'yi erkeklerde daha fazla saptamışlardır. Başka bir çalışmada bu obstrüktif lezyonların Williams sendromlu Avrupalılarda sol tarafta, Asyalılarda ise sağ tarafta



**Şekil 2.** Pulmoner arter dallarında iki taraflı çoklu ve yaygın darlık olan hastanın her iki pulmoner arter dalına balon anjiyoplasti uygulanmasından (a) önce ve (b) sonra alınan anjiyografik görüntüler.

fazla olduğu bildirilmiştir.<sup>[10]</sup> Supravalvüler AS, bir olgu hariç, çoğunluğunu erkeklerin oluşturduğu olgularımızın hepsinde vardı. Bunun yanı sıra pulmoner darlık da benzer sıklıktaydı. Bayhan ve ark.nın<sup>[11]</sup> çalışmalarında da PPS ve AS Williams sendromlu olgularda benzer sıklıkta bildirilmiştir.

Williams sendromlu olgularda supravalvüler AS çoğunlukla ameliyat gerektirir.<sup>[9,10]</sup> Baklava dilimi şeklinde (tek sinüse), Doty tekniği ile Y şeklinde (2 sinüse), üç sinüse yama arteriyoplasti yöntemleri tanımlanmıştır. Doty tekniği ile aort kök genişletilmesinin, ameliyat sonrası dönemde gradiyenti mükemmel şekilde azalttığı bildirilmiştir.<sup>[6]</sup> Olgularımızın tümünde supravalvüler aort darlığının gidermede bu cerrahi teknik uygulandı.

Sağ ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonu olan Williams sendromlu olgularda sonradan supravalvüler AS de gelişebildiği için dikkatli izlem önerilmektedir.<sup>[12]</sup> Yenidoğan iken orta dereceli PPS saptadığımız bir olgumuzda bir yaşında PPS'nin gerilediği, supravalvüler aort darlığının geliştiği görüldü.

Periferik pulmoner darlığı için balon dilatasyonu, darlığa stent yerleştirilmesi gibi kateter girişimleri, yamayla arteriyoplasti gibi cerrahi tedaviler uygulanır. Periferik pulmoner darlığı sıklıkla çoklu, yaygın ve distalde olduğundan kesici balon arteriyoplastisi daha iyi bir seçenek olabilir. Ancak Williams sendromlu olgularda diseksiyon, anevrizma, rüptür ve ani ölüm riski yüksektir ve kateter girişimlerinde dikkatli olunmalıdır. Damar dallanma bölgelerinde ve periferde stentlerin uzun dönem açık kalamaması nedeniyle bu bölgelere stent konulması önerilmez.<sup>[2]</sup> Olgularımızdan birine (olgu no: 6) PPS nedeniyle balon anjiyoplasti uygulandı, ancak gradiyenti düşmediği için daha sonra ameliyata alındı.

Literatürde biventriküler supravalvüler obstrüksiyon nedeniyle ameliyat edilen Williams sendromlu olgularda mortalitenin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (%18-35).<sup>[5]</sup> Bizim biventriküler obstrüksiyon nedeniyle ameliyat ettiğimiz beş olgudan sadece biri, sağ ana KA yaralanması nedeniyle kaybedildi (olgu no: 6).

Supravalvüler AS genelde artma eğilimi gösterirken, PPS'in kendiliğinden iyileştiği bildirilmiştir.<sup>[6,9,10]</sup> Miyamura ve ark.<sup>[13]</sup> üç yaşında sağ ventrikül basıncını 102/8 mmHg buldukları bir olgunun 17 yaşındaki kate-terizasyonunda ise basıncın 43/2 mmHg'ya gerilediğini saptamışlardır. Gandy ve ark.<sup>[2]</sup> asemptomatik ve sağ ventrikül basıncı subsistemik olan PPS'li olguların klinik olarak izlenebileceğini savunmaktadır. Sağ ventrikül basıncı sistemik düzeyde, sağ ventrikül disfonksiyonu bulguları olan olguların ise ameliyat endikasyonu vardır.<sup>[2]</sup> Pulmoner arter darlığı olan olgularımızda sağ

ventrikül basıncı sistemik veya suprasistemik bulunarak ameliyat kararı alındı.

Aortoplasti yapılan olgulardan biri ameliyat sonrası dönemde gelişen komplikasyon bakımından özellik taşımaktadır. Aortun ameliyatta kanüle edilen bölgesinde fibrozis ve inen aortta da intimal kalınlaşmaya bağlı darlıklar gelişmiş idi. Bu durum, Williams sendromlu olgularda aort cerrahisi sırasında dikkatli olunması gerektiğini; ameliyatın damarda oluşturduğu değişikliklerin de hemodinamik strese ve beklenmedik komplikasyonlara yol açabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak, Williams sendromlu olguların kardiyak patolojileri, mikrodesezona uğrayan genin büyüklüğüyle doğru orantılı olarak ağırlığı değişen bir spektrum içinde yer alır. Tedavinin yöntemi ve zamanı olguya ve patolojiye özel olmalıdır. Supravalvüler AS en sık ve en önemli patolojidir. Darlıkta artış eğilimi nedeniyle olgular dikkatle izlenmelidir. Pulmoner arter darlıkları kendiliğinden iyileşebilir. Asemptomatik ve subsistemik sağ ventrikül basıncı olanlar daha konservatif izlenebilir. İzlenen olgu sayısı arttıkça farklı tedavi yöntemleri daha etkin karşılaştırılabilir.

### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

### KAYNAKLAR

1. 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.
2. Gandy KL, Tweddell JS, Pelech AN. How we approach peripheral pulmonary stenosis in Williams-Beuren syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu* 2009;118-21.
3. Burn J. Williams syndrome. *J Med Genet* 1986;23:389-95.
4. Pober BR, Johnson M, Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. *J Clin Invest* 2008;118:1606-15.
5. 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.
6. Hickey EJ, Jung G, Williams WG, Manlhiot C, Van Arsdell GS, Caldarone CA, et al. Congenital supravalvular aortic stenosis: defining surgical and nonsurgical outcomes. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1919-27.

7. Albacker TB, Payne DM, Dancea A, Tchervenkov C. Management of supraaortic stenosis and severely depressed left ventricular function in a neonate with Williams syndrome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;35:915-6.
8. Collins RT 2nd, Kaplan P, Rome JJ. Stenosis of the thoracic aorta in Williams syndrome. *Pediatr Cardiol* 2010;31:829-33.
9. Scheiber D, Fekete G, Urban Z, Tarjan I, Balaton G, Kosa L, et al. Echocardiographic findings in patients with Williams-Beuren syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:538-42.
10. Wang CC, Hwu WL, Wu ET, Lu F, Wang JK, Wu MH. Outcome of pulmonary and aortic stenosis in Williams-Beuren syndrome in an Asian cohort. *Acta Paediatr* 2007;96:906-9.
11. Baykan A, Onan SH, Sezer S, Akalın H, Özkırış A, Ceyran H, et al. Williams-Beuren sendromlu 31 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009;31:185-90.
12. Eroglu AG, Babaoglu K, Oztunc F, Saltik L, Demir T, Ahunbay G, et al. Echocardiographic follow-up of children with supraaortic stenosis. *Pediatr Cardiol* 2006;27:707-12.
13. Miyamura H, Watanabe H, Tatebe S, Eguchi S. Spontaneous regression of peripheral pulmonary artery stenosis in Williams syndrome. *Jpn Circ J* 1996;60:311-4.