

# Williams-Beuren Sendromlu Çocukların Klinik ve Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

## Clinical and Echocardiographic Evaluation of Children with Williams-Beuren Syndrome

✉ Dolunay GÜRSES<sup>1</sup>, ✉ Eda Didem KAYAKIRAN<sup>1</sup>, ✉ Burcu ALBUZ<sup>2</sup>, ✉ Gökhan Ozan ÇETİN<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

<sup>2</sup>Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye



### ÖZ

**Amaç:** Williams-Beuren Sendromu nadir görülen genetik bir hastalıktır. Bu hastalarda doğumsal kalp hastalıkları sık görülmekte ve sendromdaki en önemli mortalite ve morbidite nedenini oluşturmaktadır. Çalışmamızda, Williams sendromu tanısı ile takip edilen hastalarımızın kardiyovasküler bulguları ve klinik izlemleri değerlendirildi.

**Gereç ve Yöntemler:** Ocak 2011- Kasım 2017 tarihleri arasında Çocuk Kardiyoloji Bölümü tarafından Williams Sendrom tanısı koyulan toplam 12 olgu değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların %83'ünde doğumsal kalp hastalığı mevcuttu. En sık görülen kardiyak anomali pulmoner stenozdu. Hastaların %60'ında pulmoner stenoz, %50'sinde aort stenozu, %30'unda ventriküler septal defekt, %20'sinde atriyal septal defekt saptandı. Birer olguda hipertrofik kardiyomyopati, aort koarktasyonu ve mitral kapak prolapsusu vardı. Eşlik eden ek anomalilere bakıldığında; hastaların %50'sinde hipotiroidi, %50'sinde idiyopatik hiperkalsemi, %16'sında nefrolitiazis, %34'ünde herni saptandı.

**Sonuç:** Williams sendromlu hastalarda doğumsal kalp hastalıkları sık görülmektedir. Klinik belirti ve bulgu olmasa da bu çocukların kardiyak açıdan değerlendirilmesi, erken tanıyı sağlayacak ve ileride ortaya çıkabilecek geri dönüşümsüz komplikasyonların gelişmesini engelleyecektir. Bu hastalar; eşlik edebilecek çoklu sistemik bozukluklar açısından belirli aralıklarla izlenmelidir.

**Anahtar Sözcükler:** Çocuk, Doğumsal kalp hastalığı, Williams Beuren sendromu

### ABSTRACT

**Objective:** The Williams-Beuren Syndrome is a rare genetic disorder. Congenital heart disease is common in these patients and the most important cause of mortality and morbidity. The cardiovascular findings and clinical follow-up of patients with Williams syndrome were evaluated in this study.

**Material and Methods:** Between January 2011 and November 2017, 12 subjects with the Williams-Beuren syndrome admitted to our Department of Pediatric Cardiology were evaluated.

**Results:** Congenital heart diseases were presented in 83% of the patients. The most common cardiac anomaly was pulmonary stenosis. There was pulmonary stenosis in 60% of our patients, aortic stenosis in 50%, ventricular septal defect in 30%, and atrial septal defect in 20%. There was hypertrophic cardiomyopathy in one case, aortic coarctation in one case and mitral valve prolapse in one case. As regards an additional abnormality, there was hypothyroidism in 50%, idiopathic hypercalcemia in 50%, nephrolithiasis in 16%, and hernias in 34% of the patients with Williams-Beuren syndrome.

**Conclusion:** Congenital heart diseases are common in patients with the Williams-Beuren syndrome. Even when there are no clinical signs and symptoms, cardiac evaluation of patients with the Williams-Beuren syndrome provides an early diagnosis and prevents the development of irreversible complications that may occur in the future. These patients should be monitored at regular intervals in terms of the associated multisystem disorders.

**Key Words:** Child, Congenital heart disease, Williams Beuren syndrome

## GİRİŞ

Williams-Beuren Sendromu 7q11.23 kromozomundaki elastin geninin mikrodelsiyonu sonucu oluşan periyüzü görünümünde dismorfik bulgular, mental retardasyon, doğuştan kalp hastalığı, büyüme geriliği, baş dokusu anomalileri, endokrinolojik anomaliler, idiyopatik hiperkalsemi, renal anomaliler, göz, işitme, diş ve iskelet sistemi anomalileri, arkadaş canlısı kişilik yapısı ile karakterize bir sendromdur (1-4). Sıklığının 10.000 ile 50.000 canlı doğumda bir olduğu tahmin edilmektedir (5). Genellikle sporadik ortaya çıkmasına rağmen, birkaç olguda aynı aileden otozomal dominant kalıtımla geçiş bildirilmiştir (6). Doğumsal kalp hastalıkları, Williams sendromlu hastaların %60-85'inde saptanmaktadır (3,6,7).

Bu çalışmada, Williams sendromlu hastalarımızın demografik özellikleri, eşlik eden anomalileri ve doğumsal kalp hastalıkları belirlenerek, sonuçların literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Ocak 2011-Kasım 2017 tarihleri arasında Pamukkale Üniversitesi Çocuk Kardiyoloji Bilim Dalı tarafından izlenen Williams sendromlu 12 hastanın kayıtları geriye dönük olarak incelendi.

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, fizik bakı, laboratuvar bulguları, ekokardiyografi verileri değerlendirildi. Ekokardiyografik değerlendirme "GE VingmedVivid Pro 7 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç)" ekokardiyografi cihazı ile yapıldı. Eşlik eden doğumsal kalp hastalıkları, diğer ek anomalileri ve izlemlerine ait bilgiler kaydedildi.

Williams sendromu genetik tanısında "floresan in situ hibridizasyon (FISH)" yöntemi uygulandı. Saethre-Chotzen/Williams-Beuren kombine probu kullanıldı ve bu yöntemle 7q11.23 delesyonu gösterilen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma öncesi hastane girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan onay alındı (Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Çalışmalar Etik Kurulu 05.12.2017 tarih ve 16 sayılı kurul toplantısı, 60116787-020/81516 sayılı çalışma).

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi; "Statistical Package Social Sciences for Windows" (SPSS 18, Inc, Chicago, IL, ABD) programında tanımlayıcı istatistikler ve ki-kare testi kullanılarak yapıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma olarak verildi.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların 4'ü kız (%33), 8'i erkek (%67)'di. Tanı anında yaş ortalaması  $33 \pm 54.8$  ay, yaş ortancası 6.8 ay ve tanı sırasında olguların 8'i (%67) bir yaş altındaydı. Soygeçmişte

sadece bir olguda ebeveynler arasında ikinci dereceden kuzen evliliği şeklinde akraba evliliği vardı. Olguların hiçbirinde Williams sendromu açısından aile öyküsü yoktu.

Toplam 12 hastanın 9'u (%75) kardiyak anomali saptanarak Williams sendromu ön tanısıyla Tıbbi Genetik'e yönlendirilmişti. Bu hastaların hepsi polikliniğimize üfürüm duyulması yakınması ile başvurmuştu. Üç hasta (%25) ise öncesinde Tıbbi Genetik bölümü tarafından tanı alarak eşlik edebilecek kardiyak patolojiler açısından değerlendirilmek üzere Çocuk Kardiyoloji polikliniğine yönlendirilmişti. Bu üç hastanın ikisinde kardiyak anomali saptanmadı.

Olguların tamamının fenotipik özellikleri Williams sendromu ile uyumluydu (Şekil 1, Resimdeki hastanın ailesinden bilgilendirilmiş olur alınmıştır). Beş hastada (%42) kilo ve boy persantilleri yaşa göre normalin %5'inin altındaydı. Sendroma eşlik edebilecek ek anomaliler değerlendirildiğinde; bir hastada kalp hastalığı, hipotiroidi, hiperkalsemi, nefrolitiyazis, herni, göz bulguları, ortopedik bulgular, işitme bozukluğu gibi ek anomalilerin olmadığı görüldü. On bir olguda ise (%92) eşlik eden anomaliler vardı. Williams sendromu ile en sık birliktelik gösteren anomali, doğumsal kalp hastalığıydı. Olguların 10'unda (%83) doğumsal kalp hastalığı, 6'sında (%50) hipotiroidi, 6'sında (%50) idiyopatik hiperkalsemi, 2'sinde (%17) nefrolitiyazis, 2'sinde (%17) inguinal



Şekil 1: Williams-Beuren sendromlu hastalarımızdan birinin fenotipik özellikleri.

herni, 1'inde (%8) umblikal herni, 2'sinde de (%17) inmemiş testis vardı. Umblikal hernisi olan hastaya ve inmemiş testisi olan iki hastaya cerrahi girişim uygulandı. Hipotiroidisi olan hastaların hiçbirinde tiroid agenezisi yoktu ve hepsine L-tiroksin tedavisi verilmişti. Hiperkalsemi saptanan olguların ortanca serum kalsiyum düzeyi 11.6 (11-15.2) mg/dL saptandı. Hiperkalsemi tedavisi hiçbir olguda gerekli olmadı. Hipotiroidi saptanan 6 hastanın 5'inde (%83) ve yine idiyopatik hiperkalsemi saptanan 6 hastanın 5'inde (%83) doğumsal kalp hastalığının eşlik ettiği görüldü. Üç hastada (%25) göz bulguları olup; birinde pitozis, birinde görme kusuru, birinde retinal damarlarda tortiosite artışı ve venöz dolgunluk bulguları şeklindeydi. İki hastada (%17) ortopedik bulgular saptandı. Bu hastaların birinde skolyoz, birinde de yürüme bozukluğu mevcuttu. Bir olguda ise (%8) işitme kaybı vardı. Olgular ve eşlik eden anomaliler Tablo I'de verilmiştir.

Hastaların hiçbirinde elektrokardiyografik değerlendirmede aritmi saptanmadı. Düzeltilmiş QT süreleri normaldi. Toplam 12 hastanın 10'unda (%83) doğumsal kalp hastalığının sendroma eşlik ettiği görüldü. Doğumsal kalp hastalığı saptanan 10 hastanın yedisi (%70) bir yaş altındaydı, ortanca yaş 4.3 ay (1 ay – 14.5 yaş) olarak bulundu. Hastaların 4'ü (%40) kız, 6'sı (%60) erkekti. Doğumsal kalp hastalıkları arasında en sık görülenler pulmoner stenoz (PS), aort stenozu (AS), ventriküler septal defekt (VSD) ve atriyal septal defekt (ASD)'di. Pulmoner stenoz 6 hastada (%60) olup; 5'i supravulvuler, 1'i valvuler düzeydeydi. Aort stenozu ise 5 hastada (%50) olup; 4'ü supravulvuler, 1'i hem valvuler hem supravulvuler düzeydeydi. Üç hastada (%30) ventriküler septal defekt, 2 hastada (%20) sekondum tip atriyal septal defekt vardı. VSD'lerden ikisi muskuler, biri ise membranöz

tipteydi. Bir hastada hipertrofik kardiyomyopati, bir hastada aort koarktasyonu, bir hastada mitral kapak prolapsusu (MVP), bir hastada da persistan sol süperior vena kava mevcuttu. Doğumsal kalp hastalıklarının birlikteliği değerlendirildiğinde; en sık görülen çoklu defektler, supravulvuler pulmoner stenoz ve supravulvuler aort stenozunun birlikteliği (%25). Olgular ve eşlik eden doğumsal kalp hastalıklarının tipleri Tablo II'de verilmiştir.

Olguların ortalama izlem süresi 31.8±14.6 aydı. Bu süre içerisinde pulmoner stenozu olan 6 hastadan hafif pulmoner stenozu olan iki hastanın tamamen düzeldiği, iki hastada ise gradiyentin azaldığı görüldü. Supravulvuler aort stenozunun ise iki hastada azaldığı saptandı. Musküler VSD'si olan iki hasta ile sekondum atriyal septal defekt saptanan iki hastada defektlerin kapandığı izlendi. Doğumsal kalp hastalığı saptanan on hastanın dokuzuna herhangi bir invaziv girişim uygulanmazken, bir olguya cerrahi düzeltme yapıldı. Cerrahi düzeltme yapılan hasta 14.5 yaşında olup, torasik aortada uzun segment şeklinde koarktasyon ve sekonder hipertansiyon saptanan olguydu.

## TARTIŞMA

Williams-Beuren sendromu 1961'de Williams ve ark. (1), 1962'de ise Beuren ve ark. (2) tarafından tanımlanmıştır. Bu sendromda dismorfik yüz bulguları tipiktir ve periyüzü görünümü olarak adlandırılır. Yaş ilerledikçe daha belirgin hale gelen dismorfik yüz bulguları; geniş alın, bitemporal darlık, periorbital dolgunluk, 'stellat' iris paterni, şaşılık, büyük kulaklar, burun kökü basıklığı, kısa burun, uzun filtrum, dolgun yanaklar, dolgun dudaklar,

**Tablo I:** Eşlik eden anomaliler.

Olgu	Kardiyak Bulgular	Hipotiroidi	Hiperkalsemi	Nefrolitiazis	Herni	Göz Bulguları	Ortopedik Bulgular	İşitme	İnmemiş testis
Olgu 1	PS	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Skolyoz	Normal	Yok
Olgu 2	PS + HKMP	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Normal	Yok
Olgu 3	PS + AS + ASD	Var	Yok	Var	İnguinal	Yok	Yok	Normal	Yok
Olgu 4	PS + AS + VSD + PSSVC	Var	Var	Var	Umblikal	Pitozis	Dışa basma	İşitme kaybı	Yok
Olgu 5	Yok	Var	Var	Yok	Yok	Yok	Yok	Normal	Var
Olgu 6	VSD + ASD	Var	Var	Yok	İnguinal	Yok	Yok	Normal	Yok
Olgu 7	Aort Koarktasyonu + Hipertansiyon	Yok	Yok	Yok	Yok	Retinal damarlarda tortiosite artışı ve venöz dolgunluk	Yok	Normal	Yok
Olgu 8	PS + AS	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Normal	Yok
Olgu 9	AS + MVP	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Normal	Yok
Olgu 10	PS + VSD	Yok	Var	Yok	Yok	Görme kusuru	Yok	Normal	Yok
Olgu 11	AS	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Normal	Var
Olgu 12	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Yok	Normal	Yok

**PS:** Pulmoner stenoz, **AS:** Aort stenozu, **HKMP:** Hipertrofik kardiyomyopati, **VSD:** Ventriküler septal defekt, **ASD:** Atriyal septal defekt, **MVP:** Mitral kapak prolapsusu, **PSSVC:** Persistan sol süperior vena kava.

**Tablo II:** Olgular ve eşlik eden doğumsal kalp hastalıkları.

Olgu	Tanı Yaşı	Tanı Anında Kardiyak Bulgular	Son Kontrolde Kardiyak Bulgular
Olgu 1	4,5 ay	PS (supravalvüler,22 mmHg)	Normal
Olgu 2	1,5 ay	PS (valvuler, 17 mmHg) + HKMP	HKMP
Olgu 3	1 ay	PS (supravalvuler, 42 mmHg) + AS (supravalvuler, 14 mmHg) + ASD	PS (supravalvuler, 25 mmHg) + AS (supravalvuler, 16 mmHg)
Olgu 4	1 ay	PS (supravalvuler, 35 mmHg) + AS (supravalvuler, 20 mmHg) + VSD (muskuler) + PSSVC	PS (supravalvuler, 23 mmHg) + AS (supravalvuler, 33 mmHg) + PSSVC
Olgu 5	20 ay	Normal	
Olgu 6	1,5 ay	VSD (muskuler) + ASD	Normal
Olgu 7	14,5 yaş	Aort Koarktasyonu + Hipertansiyon	Opere Aort Koarktasyonu
Olgu 8	5 yaş	PS (supravalvuler, 28 mmHg) + AS (supravalvuler + valvuler, 38 mmHg)	PS (supravalvuler, 32 mmHg) + AS (supravalvuler + valvuler, 44 mmHg)
Olgu 9	9 yaş	AS (supravalvuler, 18 mmHg) + MVP	AS (supravalvuler, 13 mmHg) + MVP
Olgu 10	4,5 ay	PS (supravalvuler,28 mmHg) + VSD (perimembranöz)	PS (supravalvuler,26 mmHg) + VSD (perimembranöz)
Olgu 11	9 ay	AS (valvuler+supravalvuler, 42 mmHg)	AS (valvuler+supravalvuler, 25 mmHg)
Olgu 12	11 ay	Normal	

**PS:** Pulmoner stenoz, **AS:** Aort stenozu, **HKMP:** Hipertrofik kardiyomyopati, **VSD:** Ventriküler septal defekt, **ASD:** Atriyal septal defekt, **MVP:** Mitral kapak prolapsusu, **PSSVC:** Persistan sol superior vena kava.

geniş ağız, küçük ve aralıklı dişler ve mikrognatidir (4,6). Bilişsel, motor ve dil geriliği genellikle görülmekte olup, %75'inde mental gerilik bildirilmiştir. Sese karşı aşırı duyarlılık, uyku problemleri, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve kaygı gibi davranışsal sorunlar olmakla birlikte aşırı dostane kişilik, cana yakınlık sıklıkla görülür (6). Çalışmamızda tüm hastalarımızda tipik fenotipik görünüm mevcuttu.

Williams sendromunun genetik tanısı FISH yöntemiyle 7. kromozomun q11.23 bölgesindeki mikrodelyasyonun gösterilmesi ile koyulur. Bu bölgedeki ELN geni, birçok organın bağ dokusunda bulunan ve yapısal bir protein olan elastini kodlar. Elastin proteini, arter duvarındaki elastik liflerin önemli bir bileşenidir ve elastin eksikliğine bağlı kardiyovasküler anomaliler görülebilir. En sık görülen anomaliler; aort stenozu ve pulmoner stenoz olmakla birlikte; aort hipoplazisi, aort koarktasyonu, mitral kapak prolapsusu, atriyal ve ventriküler septal defektler ile hipertrofik kardiyomyopati de görülebilir (6,8-11). Literatürde Williams sendromlu çocuklarda doğumsal kalp hastalığı görülme sıklığı %60-85 arasında bildirilmiştir (3,5-7,12,13). Çalışmamızda doğumsal kalp hastalığı sıklığı %83 olarak saptandı. Doğumsal kalp hastalıkları içinde en sık görülenleri supravalvuler aort stenozu ve pulmoner stenozdur (3,6,9). Çeşitli serilerde supravalvuler aort stenozu %45-75, pulmoner stenoz %10-75, supravalvuler aort stenozu ve pulmoner stenoz birlikteliği %13-20, VSD %3-13, ASD %19, hipertansiyon %50, aort koarktasyonu %6-13, biküspit aortik kapak %3-19 ve mitral kapak prolapsusu %3-19 arasında bildirilmiştir (3,5,6,12,13). Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise; pulmoner stenoz %71, aort stenozu %61, VSD %6.5, ASD %3, mitral kapak prolapsusu %13, aort koarktasyonu %3 ve hipertansiyon %13 olarak bulunmuştur (14). Çalışmamızda

da literatürle uyumlu olarak en sık görülen doğumsal kalp hastalıkları pulmoner stenoz ve supravalvuler aort stenozuydu.

Williams sendromunda cinsiyet farkı bildirilmemesine rağmen, Sadler ve ark. (15) ile Pham ve ark. (16) bu sendromda doğumsal kalp hastalığı sıklığının erkeklerde daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (6). Çalışmamızda da doğumsal kalp hastalığı oranı erkeklerde daha fazlaydı. Diğer taraftan çalışmamızda doğumsal kalp hastalığı saptanan hastalarımızın %70'i tanı anında bir yaş altındaydı. Bu durum, doğumsal kalp hastalığına bağlı semptomlar nedeniyle daha erken yaşta tanı alındığına işaret etmektedir. Williams sendromlu hastalar, eşlik edebilecek doğumsal kalp hastalıkları açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmeli, ilk değerlendirmede kardiyak anormali saptanmasa bile, ileride oluşabilecek komplikasyonları saptamak açısından aralıklı olarak izlenmelidir.

Williams sendromuna eşlik edebilecek endokrinolojik durumlar hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hipotiroidi, erken puberte, diabetes mellitus ve obezitedir (6). İdiyopatik hiperkalsemi; aşırı huzursuzluk, kusma, konstipasyon ve kas krampları gibi semptomlara yol açabilir (4,17,18). Williams sendromlu çocuklarda hiperkalsemi sıklığının %20-55 arasında olduğu, genellikle ilk iki yaş içinde görüldüğü ve çoğu olguda tedaviye gerek olmadığı bildirilmektedir (17,18). Çalışmamızda ise hastalarımızın yarısında idiyopatik hiperkalsemi saptandı. Bu hastaların tamamı süt çocukluğu dönemindeydi ve hiçbirinin tedavi ihtiyacı olmadı.

Amerikan Pediatri Akademisi, Williams sendromlu hastalarda hipotiroidi sıklığını %2 olarak bildirmektedir (6). Ancak farklı serilerde %8-70 arasında oranlar bildirilmiştir (13,17,19). Stagi ve ark. (19), hipotiroidi sıklığının %70'lere varan oranlarda

görülebileceğini ve 10 yaş üzerinde sıklığın azaldığını göstermişlerdir. Ülkemizden yapılan bir çalışmada ise, hipotiroidi sıklığı %8.7 olarak bulunmuştur (14). Çalışmamızda hipotiroidi sıklığı %50'di ve hipotiroidi saptanan olguların tamamı 2 yaş altındaydı.

Inguinal ve umbilikal herni, bağırsak ve mesane divertikülleri, rektal prolapsus, eklem kısıtlılığı veya esnekliği gibi bağ dokusu anomalileri de Williams sendromuna eşlik edebilir (6). Literatürde inguinal herni sıklığı %17-37; umbilikal herni sıklığı %22-28 arasında bildirilmektedir (13,20). Amerikan Pediatri Akademisi ise, inguinal herniyi %40, umbilikal herniyi %50 gibi daha yüksek oranlarda bildirmiştir (6). Çalışmamızda inguinal herni %16, umbilikal herni %8 oranında saptandı. İskelet sistemi bulguları arasında en sık eklem hiper mobilitesi olmak üzere, eklem kontraktürleri, radioulnar sinositoz, kifoz, lordoz, yürüme bozuklukları görülebilmektedir (6). Morris ve ark. (4) skolyoz sıklığını %12 olarak bildirmişlerdir. Çalışmamızda da bir olgumuzda skolyoz, bir olgumuzda da yürüme bozukluğu vardı.

Williams sendromlu çocuklarda progresif sensorinöral işitme kaybı %2-63 oranında görülebilmektedir (13). Çalışmamızda da bir hastamızda işitme kaybı (%8) mevcuttu. Göz bulguları arasında iriste 'stellat' patern, retinal damarlarda tortiosite artışı, lakrimal kanal tikanıklığı, hipermetropi, şaşılık, pitozis yer alabilmektedir (1,13). Sugayama ve ark. (3) şaşılığı %53, steallat iris paternini %50, retinal damarlarda tortiosite artışı %50 sıklıkta bildirmiştir. Baykan ve ark. (14), %82,6 oranında retinal damarlarda tortiosite artışı saptamışlardır. Çalışmamızda bir hastamızda görme kusuru, bir hastamızda pitozis, bir hastamızda da retinal damarlarda tortiosite artışı ve venöz dolgunluk bulguları vardı.

Sonuç olarak; Williams Sendromlu çocuklar eşlik edebilecek kardiyovasküler hastalıklar, bağ dokusu anomalileri, endokrinolojik anomaliler, idiyopatik hiperkalsemi, renal anomaliler, göz, işitme ve iskelet sistemi anomalileri açısından risk altındadırlar. Kardiyovasküler anomaliler morbidite ve mortalitenin en önemli belirleyicisidir. Bu nedenle semptom olmasa bile bu çocukların ileride ortaya çıkabilecek komplikasyonlar açısından belirli aralıklarla izlenmeleri ve kardiyak açıdan değerlendirilmeleri gereklidir. Hasta sayımız az olmakla birlikte, hipotiroidi ve idiyopatik hiperkalsemi saptanan olgularda doğumsal kalp hastalığı ile birlikteliğinin fazla olması, doğumsal kalp hastalığı ve endokrinolojik bozukluk ilişkisini değerlendirebilmek için geniş serilerde çalışmalara ihtiyaç olduğunu göstermektedir. Sendroma eşlik edebilecek durumların bilinmesi ve bu hastaların düzenli izlemi ile hastaların yaşam kalitesinde artış sağlanacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961;24:1311-8.

- Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 1962;26:1235-40.
- Sugayama SMM, Moises RL, Wagenfur J. Williams-Beuren syndrome: Cardiovascular abnormalities in 20 patients diagnosed with fluorescence in situ hybridization. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81:462-73.
- Morris CA, Demsey AS, Leonard CO. Natural history of Williams syndrome: Physical characteristics. *J Pediatr* 1988;113:318-26.
- Figuro J, Rodriguez L, Hach J. Cardiovascular spectrum in Williams-Beuren syndrome: The Mexican experience in 40 patients. *Tex Heart Inst J* 2008;35:279-85.
- Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams Syndrome. *Pediatrics* 2001;107:1192-204.
- Gandy KL, Tweddell JS, Pelech AN. How we approach peripheral pulmonary stenosis in Williams-Beuren syndrome. *Semin Thorac Cardiovasc Pediatr Card Surg Annu* 2009;118-21.
- Bostan ÖM, Çil E. Supravalvuler aort stenozlu dokuz vakanın değerlendirilmesi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 2000;28:752-6.
- Sansoy Ö, Ayabakan C, Tokel K. Williams sendromlu hastaların kardiyak patolojileri ve klinik izlemi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2013;21:1027-31.
- Arı ME, Erdoğan İ, Varan B. A rare cardiovascular finding in two cases with Williams syndrome: Recurrent coarctation of aorta. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2015;23:728-31.
- Scheiber D, Fekete G, Urban Z, Tarjan I, Balaton G, Kosa L, et al. Echocardiographic findings in patients with Williams-Beuren syndrome. *Wien KlinWochenschr* 2006;118:538-42.
- Collins RT, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardiol* 2010;105:874-8.
- Yau EK, Lo IF, Lam ST. Williams-Beuren syndrome in the Hong Kong Chinese population: Retrospective study. *Hong Kong Med J* 2004;10:22-7.
- Baykan A, Onan S, Sezer S. Williams-Beuren sendromlu 31 olgunun retrospektif değerlendirilmesi. *Erciyes Tıp Dergisi* 2009;31:185-90.
- Sadler LS, Robinson LK, Verdaasdonk KR, Gingell R. The Williams syndrome: Evidence for possible autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1993;47:468-70.
- 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.
- Kim YM, Cho JH, Kang E, Kim GH, Seo EJ, Lee BH, et al. Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21:15-20.
- Martin ND, Snodgrass GJ, Cohen RD. Idiopathic infantile hypercalcaemia-a continuing enigma. *Arch Dis Child* 1984;59:605-13.
- Stagi S, Bindi G, Neri AS, Lapi E, Losi S, Jenuso R, et al. Thyroid function and morphology in patients affected by Williams syndrome. *Clin Endocrinol* 2005;63:456-60.
- Sammour ZM, Gomes CM, de Bessa J Jr, Pinheiro MS, Kim CA, Hisano M, et al. Congenital genitourinary abnormalities in children with Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr Urol* 2014;10:804-9.