

SETKÁNÍ S PACIENTEM

Pacient s Williamsovým–Beurenovým syndromem v ordinaci dětského lékaře

Patient with Williams-Beuren syndrome in paediatrician's office

Wanda Urbanová^{1,2}, Hana Kubíková¹, Ivana Dubovská^{1,3}, Petr Chramosta^{1,4,5}, Jana Pelánová^{1,6,7}

¹Spolek pro Williamsův syndrom, z. s. – Willík

²Oddělení ortodontie a rozštěpových vad, Stomatologická klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a FN Královské Vinohrady, Praha

³Ortodontické oddělení, Klinika zubního lékařství, Univerzita Palackého a FN Olomouc

⁴Stomatologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Plzni a FN Plzeň

⁵Oddělení ústní, čelistní a obličejové chirurgie, Masarykova nemocnice, Ústí nad Labem

⁶Ordinace PLDD – MUDr. Jana Pelánová

⁷Oddělení neurofyziologie sluchu, Ústav experimentální medicíny, Akademie věd ČR

SOUHRN

Urbanová W, Kubíková H, Dubovská I, Chramosta P, Pelánová J. Pacient s Williamsovým–Beurenovým syndromem v ordinaci dětského lékaře

Williamsův–Beurenův syndrom je multisystémové postižení způsobené mikrodeleci v místě dlouhého raménka chromozomu 7. Mezi příznaky tohoto syndromu patří charakteristická dysmorfie obličeje, postižení kardiovaskulárního systému, menší vzrůst, opožděný psychomotorický vývoj a lehká až střední mentální retardace. Časná diagnostika tohoto onemocnění je zásadní pro cílenou dispenzarizaci. Péče o pacienta s Williamsovým–Beurenovým syndromem vyžaduje interdisciplinární přístup týmu lékařů specialistů v čele s praktickým lékařem pro děti a dorost.

Klíčová slova: Williamsův–Beurenův syndrom, mikrodelece, chromozom 7, elfí obličej, supraavlulární stenóza aorty

SUMMARY

Urbanová W, Kubíková H, Dubovská I, Chramosta P, Pelánová J. Patient with Williams-Beuren syndrome in paediatrician's office

Williams-Beuren syndrome is a multisystemic disorder caused by a microdeletion of the long arm of chromosome 7. Characteristic features of this syndrome include distinctive facial dysmorphism, cardiovascular system anomalies, growth retardation, delayed psychomotoric development and mild to moderate mental deficiency. Early diagnosis is essential for targeted treatment. The care of a patient with Williams-Beuren syndrome requires regular check-ups performed by paediatrician together with other specialists.

Key words: Williams-Beuren syndrome, microdeletion, chromosome 7, elfin face, supraavlular aortic stenosis

Korespondenční adresa:

MUDr. Wanda Urbanová, Ph.D.
Oddělení ortodontie a rozštěpových vad
Stomatologická klinika 3. LF UK a FNKV Praha
wanda.urbanova@gmail.com

ÚVOD

Williamsův–Beurenův syndrom (také známý jako Williamův syndrom, dále jen WBS, OMIM 194050) je multisystémové postižení patřící mezi mikrodeleční syndromy. Je způsoben delecí 1,5–1,8 milionu párů bází obsahujících 26–28 genů dlouhého raménka chromozomu 7 (oblast 7q11.23).⁽¹⁾ Mezi chybějící geny v postižené oblasti patří především gen pro syntézu elastinu. Příznaky syndromu zahrnují typický vzhled obličeje, vrozené vady kardiovaskulárního systému, opoždění psychomotorického vývoje a lehký až střední stupeň mentální retardace. U některých pacientů způsobuje v raném dětství obtíže vysoká hladina kalcia. Lidé s WBS mají charakteristické zvláštnosti chování: společenskou

osobnost, verbalismus, stereotypní, obsesivní až úzkostné chování.⁽¹⁾ Časná diagnóza je důležitá pro cílenou dispenzarizaci pacienta, jelikož některé zdravotní problémy mohou progredovat či se objevit až během růstu dítěte.

PREVALENCE

Williamsův–Beurenův syndrom patří mezi vzácná onemocnění, jehož výskyt je u europoidní rasy mezi 1 : 7500 a 1 : 20 000 živě narozených dětí. Vyskytuje se stejně u chlapců i dívek.^(1,2) Prakticky ve všech případech se jedná o nově vzniklou mutaci, familiární výskyt je ojedinělý. Výskyt v ČR je obtížné stanovit – česká patientská organizace Willík,



Obr. 1: Fotografie jedinců s WBS ve věku: A – 1,5 roku; B – 4 roky; C – 5 let; D – 8 let; E – 10 let; F – 12 let; G – 13 let; H – 13,5 roku; CH – 23 let; I – 32 let. Typické rysy „elfího“ obličeje zahrnují široké čelo, nos se sedlovitým kořenem a kulatou špičkou, boubelaté tváře, jakoby opuchlá oční víčka, velká ústa s plnými rty, drobnými zuby a prodlouženým filtrem. Publikováno s písemným souhlasem zákonných zástupců.

spolek pro Williamsův syndrom, z. s., v současné době spolupracuje s cca 85 osobami s WBS různého věku (0,5–48 let) a jejich rodinami.⁽³⁾

KLINICKÉ PROJEVY

V projevech WBS existují mezi jednotlivými pacienty značné rozdíly. U konkrétního dítěte se zpravidla nemanifestuje celé spektrum potíží. Ačkoli různé zdravotní komplikace nemusí dosahovat vysokého stupně závažnosti, systémový charakter postižení způsobuje, že některé děti vyžadují opakované hospitalizace a časté ambulantní kontroly u různých odborníků.

Pacienti s WBS jsou dobře identifikovatelní díky **charakteristickému vzhledu obličeje** (100 %) – široké čelo; nos se sedlovitým kořenem a kulatou špičkou; boubelaté tváře; jakoby opuchlá oční víčka; velká ústa s plnými rty, drobnými zuby a prodlouženým filtrem (často též nazýván „elfí obličej“) (obr. 1).⁽¹⁾ Na duhovkách většiny z nich nalézáme charakteristický hvězdovitý vzor – **iris stellatae** (obr. 2).

Až 80 % pacientů s WBS má **postižení kardiovaskulárního systému** (KVS) – vrozené vady velkých cév a srdce spolu s elastinovou arteriopatií. Nejčastěji nalézáme supra- aortální stenózu aorty, stenózu plicnice a/nebo renálních tepen a mitrální regurgitaci. Symptomatická stenóza či obstrukce se však může vyvinout na jakékoliv arterii a rizikem je její postupné zhoršování, proto je nutné celoživotní sledování na kardiologii.⁽⁴⁾ WBS může být spojen i s jinými vadami velkých cév a srdce – například Fallotovou tetralogií

či koarktací aorty.⁽⁵⁾ Zvláštní pozornost u pacientů s WBS je třeba věnovat výkonům v celkové anestezii, protože vlivem postižení kardiovaskulárního systému jsou více rizikové.⁽⁶⁾ Byly popsány i případy náhlého úmrtí během celkové anestezie a jako možná příčina se uvádějí abnormity v repolarizaci srdce (prodloužení QT intervalu na EKG).⁽⁷⁾ **Zvýšený krevní tlak** se vyskytuje přibližně u 50 % pacientů, často je diagnostikován již v předškolním věku a vyžaduje medikaci.⁽¹⁾

U pacientů s WBS lze již od narození pozorovat **poruchu růstu** – většina dětí se rodí s nízkou porodní hmotností a v raném věku neprospívá, i v dospělosti bývají menšího vzrůstu. V porovnání se zdravou populací zůstávají tyto děti při vyznačení výsledků vážení a měření do růstového grafu pod 10. percentilem, proto pro ně byly stanoveny specifické růstové grafy.⁽⁸⁾ Mikrocefalii nalézáme až u třetiny postižených jedinců.⁽⁹⁾

V literatuře často uváděná rekurentní **infantilní hyperkalcemie** se vyskytuje přibližně u čtvrtiny kojenců s WBS.⁽¹⁰⁾



Obr. 2: Hvězdovitý vzor na duhovkách u dvouletého chlapce s diagnostikovaným WBS – **iris stellatae**

Projevuje se zvýšením hladiny vápníku v krvi spolu s dehydratací, zvýšenou dráždivostí a nechutenstvím. Během prvních roků života se všem dětem s WBS doporučuje nepodávat preparáty obsahující vitamin D (např. Vigantol).⁽¹⁾ Během puberty a v dospělosti se hyperkalcemie vyskytuje spíše jako sekundární nález daný například hyperparatyreózou, avšak ve všech věkových skupinách pacientů s WBS byly prokázány zvýšené hladiny kalcia oproti zdravým vrstevníkům.⁽¹⁰⁾ V dospělosti se pak u poloviny z nich setkáváme s osteopenií či osteoporózou. Příčina těchto abnormalit v metabolismu kalcia zůstává neobjasněna. Mezi další **endokrinní odchylky** patří u WBS častý výskyt diabetes mellitus již v pubertálním věku, hypotyreóza, předčasná puberta a předčasné stárnutí.⁽¹¹⁾

Psychomotorický vývoj je opožděn – dětem s WBS trvá déle, než se naučí lézt, stát, chodit i mluvit. V pozdějším věku se projeví různý stupeň **mentálního postižení** (95 %), nejčastěji v rozmezí lehké až středně těžké mentální retardace, ovšem s velmi nevyrovnanými výkony v různých složkách a s velkými interindividuálními rozdíly.⁽¹⁾ Verbální schopnosti jedinců s WBS jsou většinou velmi dobré, ale mívají obtíže se zpracováním zrakově-prostorových informací a s orientací, což jim způsobuje problémy v běžném životě – chybný odhad vzdálenosti, potíže s chůzí na nerovném terénu či po schodech, strach z výšek a problémy s koordinací jemné i hrubé motoriky. Často mají poruchy pozornosti s hyperaktivitou typu ADHD (v 65 %).⁽¹²⁾ Děti i dospělí s WBS mají **excesivně sociální povahu** – postrádají sociální zábrany a jsou velmi důvěřiví a přátelští vůči cizím lidem. Během dospívání a v dospělosti však mohou trpět úzkostmi, depresemi, fobiemi, případně obsedantně-kompulzivní poruchou.⁽¹³⁾ Tyto obtíže jsou často dávány do souvislosti i s **hyperakuzí** – zvýšenou citlivostí na hluk a určité zvuky.⁽¹⁴⁾ Děti si již od časného dětství často zakrývají uši, některé z nich musí dlouhodobě používat sluchátka s rušivým efektem, tzv. hluchátka. Většina jedinců s WBS má nezvykle vyvinutou muzikalitu a pozitivně reagují na melodické zvuky.

Neurologické obtíže zahrnují centrální hypotonii, hyperreflexii a cerebelární dysfunkci (ataxiu a tremor).⁽¹⁵⁾ Vyšetření magnetickou rezonancí prokázala celkově menší velikost mozku (bílé i šedé hmoty) a jeho strukturální abnormality – například redukovanou hloubku intraparietální rýhy či Chiariho malformaci I. stupně. V mozkové tkáni byly nalezeny abnormality integrity axonů a tenčí myelinové pochvy.

Velmi časté u WBS jsou **ortodontické anomálie** – odchylky ve velikosti a počtu zubů, vady skusu a anomálie ve velikosti čelistí (u 94 %). Častěji se vyskytuje zubní kaz a onemocnění parodontu, především z důvodu nedostatečné dentální hygieny.⁽¹⁶⁾

Postižení zraku zahrnuje strabismus (v polovině případů), typický hvězdčovitý vzor na duhovce nalézáme u 74 % pacientů s WBS.⁽¹⁷⁾ **Nefrologické** nálezy (u 18 %) se pohybují od málo významných (divertikly močového měchýře) až po aplazii, hypoplazii či duplikaci ledviny.⁽¹⁸⁾ U pacientů s výskytem hyperkalcemie v dětství je možné diagnostikovat nefrokalcinózu. Mezi další zdravotní komplikace mohou patřit poruchy příjmu potravy, **trávicí potíže** (v raném věku reflux, koliky, tolerance jen kašovitě stravy a pouze určitých

chutí, zácpa, divertikulóza střev, prolaps konečníku),⁽¹⁹⁾ vícečetné **kýly** (umbilikální, inguinální a další), opakované nebo chronické **záněty středního ucha**, **skolióza** (ve 34 %) a hypermobilita či progredující **ztuhlost kloubů**.⁽²⁰⁾ Většina odborných pramenů udává i zvýšený výskyt **celiakie**.⁽²¹⁾

GENETICKÝ PROFIL

Podezření na diagnózu WBS většinou vychází z typického vzhledu pacienta v kombinaci s postižením kardiovaskulárního systému, celkovým neprospíváním a psychomotorickou retardací. Diagnózu potvrdí genetik vyšetřením krevního vzorku metodou FISH (fluorescent *in situ* hybridization). Novější diagnostickou metodou je array CGH (comparative genomic hybridization), díky které je možné přesně určit úsek delece a chybějící geny.

Mikrodelece obecně vznikají v důsledku nerovnoměrného crossing-over mezi homologními chromozomy nebo nerovnoměrnou výměnou mezi sesterskými chromatidami při profázi během prvního meiotického dělení. V současné době jsou v kritickém regionu 7q11.23, jehož delece vede k WBS, považovány za důležité především geny *ELN*, *STX1A*, *LIMK1*, *RFC2*, *NCF1*, *FKBP6*, *CYLN2*, *TBL2* a genová rodina *GTF*.⁽²²⁾ Elastinový gen (*ELN*) reguluje syntézu elastinu – proteinu důležitého pro správnou funkci kontraktálních tkání. Projevy jeho nedostatku jsou především kardiovaskulární poruchy a anomálie pojivových tkání (kýly, divertikly močového měchýře/střev, jemná pokožka atd.). Syntaxin 1A (*STX1A*) je hojně exprimovaný v neuronech. Také LIM kináza 1 (*LIMK1*) je důležitá pro vývoj centrálního nervového systému a maturaci nervových synapsí. *RFC2* je podjednotkou replikačního faktoru C a jeho nepřítomnost způsobí nedostatek faktoru zodpovědného za replikaci a reparaci DNA, což následně vede k růstové retardaci a poruchám vývoje. Neutrofilní cytosolický faktor 1 (*NCF1*) se podílí na reakci oxidačního stresu v buňkách. Podle posledních výzkumů jeho přítomnost přispívá ke vzniku hypertenze – paradoxně chybění tohoto genu působí protektivně proti vzniku vysokého krevního tlaku.⁽²³⁾ Genová rodina všeobecných transkripčních faktorů *GTF* (*GTF2I*, *GTF2IRD1* a *GTF2IRD2*) se poněkud více exprimuje v mozku. *GTF2I* spolu s *GTF2IRD1* jsou zapojeny do patogeneze kognitivních a behaviorálních fenotypů spojených s WBS⁽²⁴⁾ a *GTF2I* může narušovat funkci oligodendrocytů.⁽²⁵⁾ Této genové rodině se přisuzuje i zodpovědnost za dysmorfii obličeje a za zubní i čelistní anomálie. Chybění dalších genů v místě delece je zřejmě zodpovědné za ostatní klinické projevy WBS.

DISPENZARIZACE PACIENTA

WBS je multisystémová porucha, proto je třeba u těchto pacientů provádět pravidelný screening. Základem péče jsou pravidelné návštěvy u praktického lékaře pro děti a dorost (PLDD) s důrazem na kontroly výšky, váhy a obvodu hlavy, měření krevního tlaku na všech čtyřech končetinách, funkce ledvin, včasné zachyt skoliózy, kloubních obtíží a v neposlední řadě i krevní testy s monitorováním hladiny Ca, TSH a glykemie.⁽⁸⁾

U dětí se srdečními anomáliemi a rizikem infekční endokarditidy je nutné, aby PLDD zajišťoval antibiotickou profylaxi při chirurgických a stomatochirurgických ošetřeních.

Mezi další specialisty, kteří pravidelně monitorují pacienty s WBS, patří kardiolog, neurolog, rehabilitační lékař, endokrinolog, zubní lékař spolu s ortodontistou a dentální hygienistkou. Dále podle individuálních obtíží konkrétního pacienta mohou být součástí multidisciplinárního týmu i gastroenterolog a nutriční specialista, ortoped, oční lékař, nefrolog, foniatr, dětský psycholog, při výrazných poruchách chování i psychiatr. Většina pacientů s WBS navštěvuje od útlého dětství fyzioterapeuta, v indikovaných případech mohou být přínosné pobyty v lázních. Při potížích s příjmem tuhé stravy a s nácivkem mluvy pomůže klinický logoped – vhodné jsou různé formy orofaciální stimulace.

V rámci podpůrné péče o rodiny s dítětem s WBS se v prvních letech života uplatňuje terénní sociální služba rané péče. Děti s WBS patří mezi žáky se speciálními vzdělávacími

potřebami, vhodnou podporu pro jejich vzdělávání stanovuje školské poradenské zařízení (speciálně pedagogické centrum). Zařazení dětí do běžných školek a škol s asistentem závisí na míře zdravotních obtíží dítěte a jeho sociálních dovednostech. Kontakt se zdravými vrstevníky je každopádně velmi žádoucí a motivační, ať už v rámci širší rodiny, ve škole, či během volnočasových aktivit.

ZÁVĚR

Péče o pacienta s Williamsovým–Beurenovým syndromem z pohledu praktického lékaře pro děti a dorost je náročnější a obsáhlejší než u zdravých vrstevníků. Vyžaduje pravidelné kontroly a posouzení plánu návštěv u dalších odborníků. Problematika WBS je přehledně zpracována v brožurě „Klinický management Williamsova syndromu“, dostupné na webových stránkách spolku Willík.⁽⁸⁾ |

LITERATURA

- Morris CA, Braddock SR; Council On Genetics Health Care. Supervision for Children with Williams Syndrome. *Pediatrics* 2020; 145(2): e20193761.
- Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17(4): 269–71.
- Neuschlová N, Kubíková H. Willík – spolek pro Williamsův syndrom. <https://www.spolek-willik.cz>
- Wessel A, Pankau R, Kecelioglu D, et al. Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52(3): 297–301.
- Huarte NM, García-Guereta L, Lapunzina P. Williams-Beuren syndrome: Usual face, unusual heart. *Open J of Genet* 2013; 3(1): 79–81.
- Nosková P. Anesteziologická problematika u dětí s Williamsovým syndromem. *Anest Intenziv Med* 2018; 29(3): 148–150.
- Collins RT 2nd, Aziz PF, Gleason MM, et al. Abnormalities of cardiac repolarization in Williams syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 106(7): 1029–33.
- Williams syndrome foundation. Klinický management Williamsova syndromu – doporučené postupy. Praha: Spolek Willík 2017. Dostupné na: <https://www.spolek-willik.cz/prakticke-informace/informace-pro-lekare/>
- Pankau R, Partsch CJ, Neblung A, et al. Head circumference of children with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52(3): 285–290.
- Sindhar S, Lugo M, Levin MD, et al. Hypercalcemia in patients with Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr* 2016; 178: 254–260.e4.
- Levy-Shraga Y, Gothelf D, Pinchevski-Kadir S, et al. Endocrine manifestations in children with Williams-Beuren syndrome. *Acta Paediatr* 2018; 107(4): 678–684.
- Leyfer OT, Woodruff-Borden J, Klein-Tasman BP, et al. Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2006; 141B(6): 615–22.
- Riby D, Hanley M, Rodgers J. Úzkost u Williamsova syndromu: Příručka pro podporu dospělých s Williamsovým syndromem. Český překlad. Praha: Spolek Willík 2020.
- Johnson LB, Comeau M, Clarke KD. Hyperacusis in Williams syndrome. *J Otolaryngol* 2001; 30(2): 9092.
- Chapman CA, du Plessis A, Poher BR. Neurologic findings in children and adults with Williams syndrome. *J Child Neurol* 1996; 11(1): 63–65.
- Patil PM, Patil SP. Williams-Beuren syndrome: a complete guide for oral healthcare. *J Oral Med Oral Surg* 2021; 27: 21.
- Winter M, Pankau R, Amm M, et al. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet* 1996; 49(1): 28–31.
- Pankau R, Partsch CJ, Winter M, et al. Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 63(1): 301–304.
- O'Reilly MF, Lancioni GE. Treating food refusal in a child with Williams syndrome using the parent as therapist in the home setting. *J Intellect Disabil Res* 2001; 45(Pt 1): 41–46.
- Damasceno ML, Cristante AF, Marcon RM, Barros Filho TE. Prevalence of scoliosis in Williams-Beuren syndrome patients treated at a regional reference center. *Clinics (Sao Paulo)* 2014; 69(7): 452–456.
- Simşek-Kiper PO, Sahin Y, Arslan U, et al. Celiac disease in Williams-Beuren syndrome. *Turk J Pediatr* 2014; 56(2): 154–9.
- Merla G, Brunetti-Pierri N, Micale L, Fusco C. Copy number variants at Williams-Beuren syndrome 7q11.23 region. *Hum Genet* 2010; 128(1): 3–26.
- Del Campo M, Antonelli A, Magano LF, et al. Hemizygosity at the NCF1 gene in patients with Williams-Beuren syndrome decreases their risk of hypertension. *Am J Hum Genet* 2006; 78(4): 533–542.
- Porter MA, Dobson-Stone C, Kwok JB, et al. A role for transcription factor GTF2IRD2 in executive function in Williams-Beuren syndrome. *PLoS One* 2012; 7(10): e47457.
- Barak B, Zhang Z, Liu Y, et al. Neuronal deletion of Gtf2i, associated with Williams syndrome, causes behavioral and myelin alterations rescuable by a remyelinating drug [published correction appears in *Nat Neurosci* 2019; 22(7): 1197]. *Nat Neurosci* 2019; 22(5): 700–708.