

# **Zespół Williamsa – Beurena (Williams – Beuren Syndrome; WBS; z. W-B; zespół Williamsa; elfin face syndrome;)**

Nazwa wywodzi się od nazwisk autorów, którzy niezależnie od siebie w latach 1961 r. i w 1962 r. opisali wcześniej już (1951/1952 r.) wzmiankowane w literaturze przypadki hiperkalcemii i hyperkalciurii doprowadzającej do niewydolności nerek (Fanconi i Girardet oraz Schlesinger, Butler i Black), połączone z wadą układu krążenia, na co właśnie zwrócili uwagę jako kardiolodzy tj. nadzastawkowym zwężeniem aorty oraz obwodowym zwężeniem tętnic płucnych oraz współistniejącym opóźnieniem rozwoju psycho-fizycznego, w połączeniu z niskorosłością, i typowymi rysami twarzy określanymi jako „twarz elfa”.

## **Różne nazwy – to samo schorzenie**

- Fanconi-Schlesinger syndrome
- Beuren's syndrome
- Williams' elfin face syndrome
- Williams' syndrome
- Williams-Barratt syndrome
- Williams-Beuren syndrome
- Elfin Facies Syndrome
- Elfin facies with hypercalcemia
- Hypercalcemia-Supravalvar Aortic Stenosis
- Infantile hypercalcemia
- Supravalvar aortic stenosis syndrome
- WBS
- WMS
- WS

## **CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA**

Zespół Williamsa występuje głównie sporadycznie, z szacowaną częstością

~1 : 10 000 – 20 000 żywo urodzonych. W Norwegii nawet 1: 7.500 żywo urodzonych.

## **CECHY KLINICZNE**

### **I. Specyficzne cechy zachowania i neurologiczne:**

1/ zaburzenia funkcji motorycznych – zaburzenia koordynacji wzrokowo – przestrzennej, utrzymania równowagi;

2/ zaburzenia mowy – w wyrażaniu i nabywaniu umiejętności językowych, mowa niespójna – powierzchowna, z „potokiem słownym” - określana jako „cocktail party speech”;

3/ lęk emocjonalny z tendencją nadmiernej chęci nawiązania kontaktu, różne fobie dotyczą ok. 80% dzieci, z brakiem wycucia dystansu, zaburzenia uwagi z

nadaktywnością ruchową, ogólne wrażenie dzieci roztargnionych; społecznie są bardzo towarzyskie, pogodne; wielomówne i entuzjastyczne, niepokój, lęk dotyczy ok. 80% osób dorosłych;

4/ intelekt mieszczący się w szerokich granicach – IQ od 20 – 106, czyli głębokie upośledzenie umysłowe do prawidłowego intelektu (na poziomie umiarkowanym ok. 75%), jednakże z problemami nauczania, osiągają lepsze wyniki w czytaniu niż w matematyce i pisaniu lub rysowaniu, ze znacznie zaznaczonymi zdolnościami muzycznymi;

## **II. Dysmorfia twarzy – typowa twarz z cechami „elfa” staje się widoczna zwłaszcza po okresie 1.5 – 2 lat:**

- sklerotyzacja kości czaszki prowadząca do małogłowia,
- dysproporcja pomiędzy szeroką szczęką, a małą żuchwą (hypoplazja wyrostka zębodołowego żuchwy i niedorozwój kości jarzmowych) wraz z małą bródką powoduje powstanie pełnych obwisłych policzków,
- szerokie, uchylone usta z pełnymi wargami
- długa, wygładzona rynienka podnosowa,
- szeroka trójkątna dalsza część nosa z mięsistym końcem i nozdrzami skierowanymi ku górze,
- wada zgryzu, z nieprawidłowo wykształconymi zębami oraz defektem szkliwa,
- odstające i duże małżowiny uszne,
- wydatne czoło oraz brwi często zrosnięte i słabo zaznaczone w bocznych częściach,
- okolica oczu sprawia wrażenie pełnej, obrzękniętej, lekko opadające powieki,
- często zez zbieżny,
- tęczówki w około 70% - 80% niebieskie u ok. 7% zielone, z charakterystycznym „koronkowym” wzorem (ok. 75%).

## **III. Wady układu krążenia (ok. 75 – 80%):**

Defekty naczyń – najczęściej:

- nadzastawkowe zwężenie aorty i tętnicy płucnej oraz obwodowych naczyń płucnych,
- hypoplazja aorty i tętnicy płucnej,
- ponadto ASD, VSD, zwężenie tętnic nerkowych, co jest przyczyną nadciśnienia tętniczego krwi, które zauważalne jest w okresie dojrzewania i u dorosłych);
- Wypadanie płatka zastawki mitralnej i aorty jest spostrzegana zwłaszcza u dorosłych;
- Zwężenie tętnic wieńcowych – jest częstą przyczyną nagłych zgonów - ok. 1‰, co jest ok. 25 – 100 razy częściej niż w ogólnej populacji;
- Nieprawidłowości rozwojowe dotyczące naczyń ośrodkowego układu nerwowego są rzadko postrzegane, lecz mogą być przyczyną udarów mózgu.

## **IV. Zaburzenia dotyczące narządu wzroku oraz uszu, nosa i gardła:**

- nadwzroczność i zez zbieżny obserwowany jest u ok. 50% osób, natomiast zaćma występuje głównie u dorosłych;
- większość dzieci ma gruby, „chrapliwy” głos wtórnie do zmian dotyczących strun głosowych spowodowanych nieprawidłowością elastyny;
- nadmierna wrażliwość na dźwięki występuje u > 90% dzieci i osoby te odczuwają już dyskomfort przy dźwiękach o 20 dB niższych niż w grupie kontrolnej, jednakże z

wiekem dochodzi do osłabienia słuchu głównie przewodzeniowo-odbiorczego – przyczyną jest nadmierne wytwarzanie woskowiny;

- u dzieci dość często dochodzi do zapalenia ucha wewnętrznego, co prowadzi do stanu przewlekłego u ok. 50%;
- oraz mikrodontię, u ok. 40% brak jest jednego lub kilku zębów stałych. spostrzega się również zmiany próchnicze (hipoplazja emalii zębów), wady zgryzu

## **V. Zaburzenia dotyczące przewodu pokarmowego i ścian jamy brzusznej:**

- problemy z karmieniem oraz częste wymioty, przewlekłe zaparcia (wynik hiperkalcemii – podobnie jak „kurcze” mięśni), obserwuje się głównie w okresie niemowlęcym lecz nawroty tych zaburzeń mogą też wystąpić u dorosłych,
- zaburzenia niedokrwienne jelit,
- kamica pęcherzyka żółciowego,
- uchyłkowatość jelit,
- przepuklina pępkowa,
- tendencja do otyłości w wieku późniejszym;
- w jednym z doniesień obserwowano celiakię u ok. 9.6% - przy średniej w populacji ogólnej wynoszącej ok. 0.5%.

## **VI. Zaburzenia układu moczowo – płciowego (ok. 17%) i endokrynnego:**

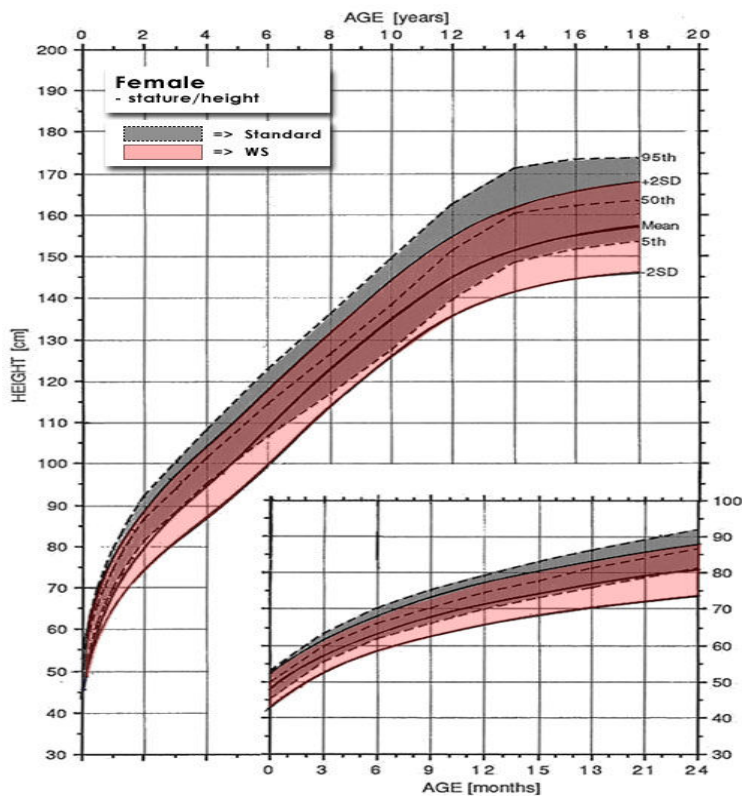
- reflux pęcherzowo – moczowodowy,
- zwężenie moczowodów,
- uchyłkowatość pęcherza,
- zespół Fanconi - de Toni – Debré, (krzywica związana z wieloma zaburzeniami czynności cewki nerkowej bliższej - ogólniona aminoacyduria, glikozuria, fosfaturia z następczą hipofosfatemią)
- kamica nerek;
- hiperkalcemia (15 – 25%),
- hiperkalciuria (ok. 30%),
- nawracające infekcje (ok. 33%)
- u chłopców hypogenitalizm i wnetrostwo,
- wczesne lecz nie przedwczesne dojrzewanie (dotyczy ok. 50% dzieci) lecz u dziewcząt obserwuje się już cechy które zaliczane są już do „pubertas praecox”;
- hipothyroidism – ok. 10%,
- nieprawidłowy test tolerancji glukozy u dzieci, a w wieku dorosłym cukrzyca

## **VII. Objawy ze strony układu mięśniowo – szkieletowego:**

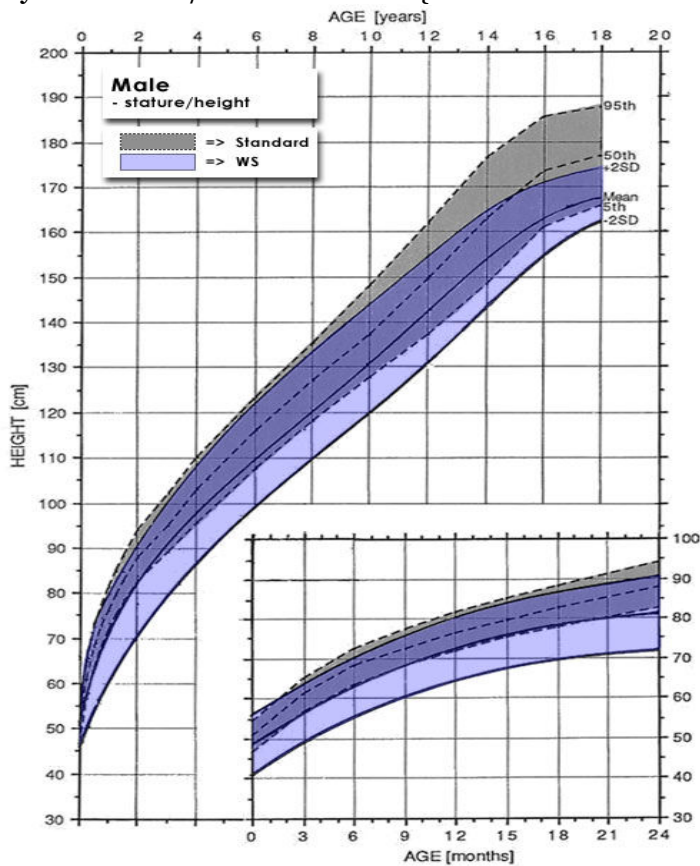
- niska urodzeniowa masa ciała (ok. 35% dziewczynek i 22% chłopców),
- opóźnienie wzrastania zwłaszcza od okresu niemowlęcego (ok. 70% dzieci) do pierwszych 4 lat życia (przeciętna osiąganego wzrostu jest w granicach 75% populacji dzieci zdrowych), z następczą krótko trwającą akceleracją wzrostu, jednakże ostatecznie w wieku dojrzałym występuje niskorosłość (< 3 percentyla),
- początkowa wiotkość więzadeł w stawach przechodząca w starszym wieku w ograniczenie ruchomości – przykurcze, wzmożenie odruchów głębokich i wzrost napięcia mięśniowego oraz drżenia i ataksja także obserwowane są u osób dorosłych,
- zrosty (synostozy) łokciowo – promieniowe;

- nieprawidłowe fizjologiczne krzywizny i skrzywienia boczne kręgosłupa

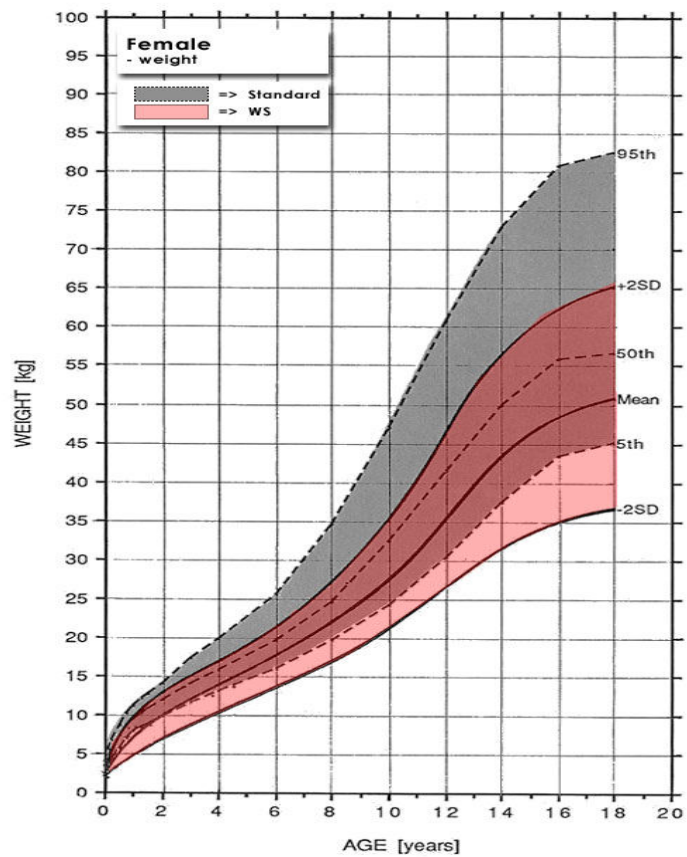
Badania antropometryczne:



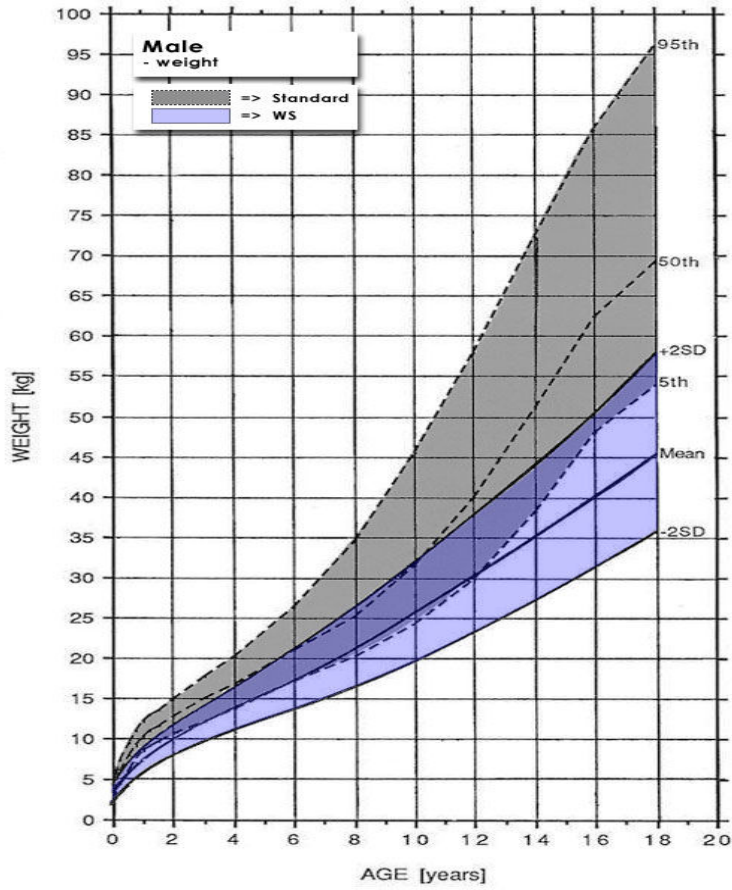
Rys.1. Wzrost/wiek u dziewcząt



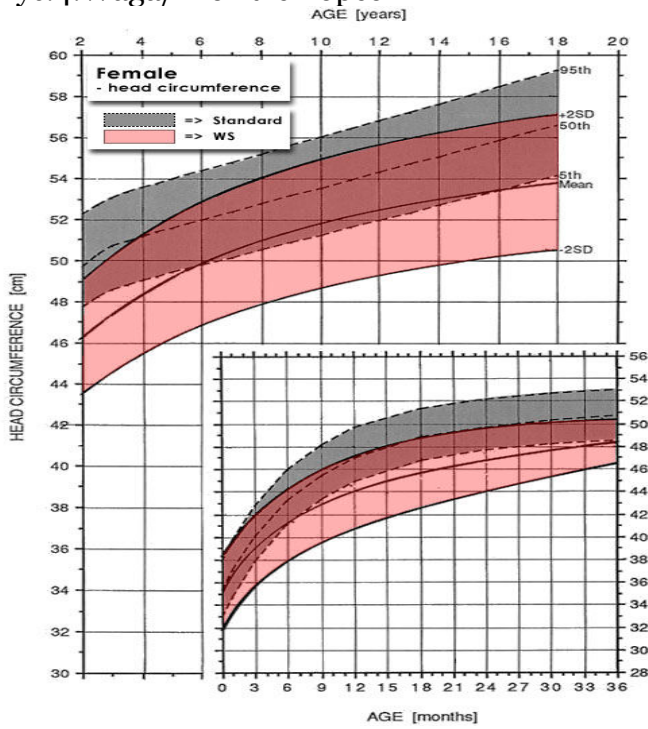
Rys.2. Wzrost/wiek u chłopców



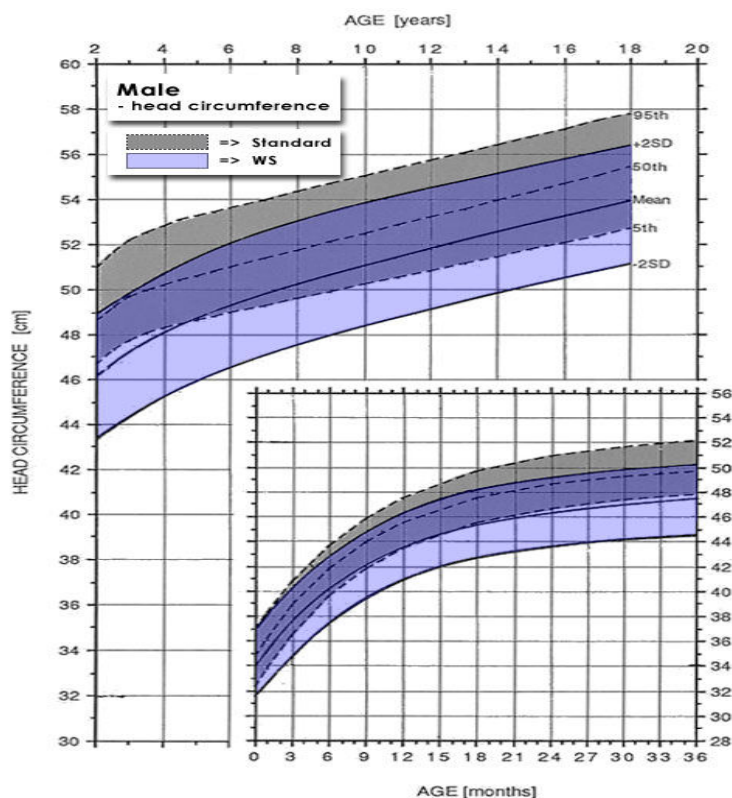
Rys.3. Waga/wiek u dziewcząt



Rys.4. Waga/wiek u chłopców



Rys.5. Obwód głowy/wiek u dziewcząt



Rys. 6. Obwód głowy/wiek u chłopców

### VIII. Objawy skórne:

- wiotka, nadmiernie rozciągliwa skóra, z wiekiem stająca się pomarszczona, co sprawia wrażenie przedwczesnego starzenia się, podobnie jak wczesne siwienie,
- naczyńniaki,
- głęboka bruzda pośladowka.

Obecnie zespół Williamsa zaliczany jest do wieloukładowych zaburzeń rozwojowych, którego przyczyną jest mikrodelecja tzw. „genów przyległych”, z określonym miejscem genowym znajdującym się w długim ramieniu jednego z chromosomów 7 pary (7q11.23).

Obejmuje on utratę ponad 20 genów, o łącznej wielkości około  $\geq 1.5$  Mb (mega base pair – milionów par zasad).

Najlepiej poznany jest gen elastyny (*ELN* – MIM \*130160), którego hemizygotyczność odpowiada za zaburzenia ze strony tkanki łącznej (elastyna jest białkiem wchodzącym w skład włókien sprężystych znajdujących się głównie w ścianie naczyń krwionośnych, płucach, więzadłach, powięziach, w chrząstkach narządu słuchu i aparatu głosowego), a którego mikro-delecję udaje się wykryć za pomocą diagnostyki z użyciem techniki FISH (fluorescence *in-situ*

hybridization) i szacuje się, że utrata jednego allele powodująca hemizygotyczność występuje z częstością od 90 do 95-99% przypadków (w.g. różnych źródeł).

Innym z genów, którego ekspresja znajduje się w oun, a któremu przypisuje się istotną rolę w zaburzeniach procesu poznawczego i postrzegania jest gen LIM-kinazy 1 (*LIMK1* – MIM\*601329).

Delecja drugiej z pięciu podjednostek kompleksu replikacyjnego - czynnika C, białka kodowanego przez gen *RFC2* \*MIM 600404, odpowiada za ograniczenie możliwości procesów replikacyjnych DNA, prowadząc do zaburzeń ogólnorozwojowych w tym niedoboru wzrostu.

Na podstawie zaobserwowanego małogłowie i głębszego niedoboru wzrostu u dzieci z delecją pochodzenia matczynego, zasugerowano też zjawisko naznaczenia genetycznego (genomic imprinting).

#### Geny, które zostały zmapowane w regionie krytycznym z prawidłowym wariantem allelicznym:

- ***ELN*** (elastin). [Deletion](#) of *ELN* is responsible for the connective tissue abnormalities, including the cardiovascular disease in WS [Ewart, Morris, Atkinson et al 1993].
- ***LIMK1*** (lim kinase 1), expressed in the brain. [Deletion](#) of *LIMK1* has been implicated in the abnormality of visuospatial constructive cognition in WS [Frangiskakis et al 1996, Morris et al 2003, Hoogenraad et al 2004].
- ***GTF2I*** (general [transcription factor](#) II, I) [[OMIM 601679](#)]. *GTF2I* encodes [transcription factor](#) TFII-I [Perez Jurado et al 1998, Danoff et al 2004]. [Deletion](#) mapping of "SVAS plus" families has suggested that [deletion](#) of this [gene](#) has a negative affect on IQ [Morris et al 2003].
- ***STX1A*** (syntaxin 1A) [[OMIM 186590](#)], involved in neurotransmitter release and insulin secretion. *STX1A* may have a role in diabetes in WS [Osborne et al 1997, Lam et al 2005].
- ***BAZ1B*** (bromodomain adjacent to a leucine zipper 1B). Because *BAZ1B* binds the vitamin D receptor, it has been theorized that it may have a role in hypercalcemia in WS [Meng, Lu, Li et al 1998, Kitagawa et al 2003].
- ***CYLN2*** (cytoplasmic linker 2). Strongly expressed in the brain, *CYLN2* is postulated to be involved in cerebellar abnormalities in WS [Hoogenraad et al 1998, Hoogenraad et al 2004] [[OMIM 603432](#)].
- ***GTF2IRD1***. Part of the TFII-1 [transcription](#) family, *GTF2IRD1* has been implicated in the craniofacial features of WS [Osborne et al 1999, Tassabehji et al 2005].
- ***NCF1*** (neutrophil cytosolic factor 1). *NCF1* encodes a component of the NADPH oxidase system. Hemizygoty for *NCF1* is associated with a decreased risk for hypertension in WS. It is deleted in approximately 40% of individuals with WS [Del Campo et al 2006].

#### Pozostałe geny dla których powiązanie z fenotypem spotykanym w zespole Williamsa jest nieznane:

- ***RFC2*** (replication factor C, subunit 2) [[OMIM 600404](#)], involved in [DNA](#) elongation [Peoples et al 1996]

- **FZD9** (frizzled 9) [[OMIM 601766](#)], homologous to *Drosophila* frizzled [gene](#) [Wang et al 1997]
- **FKBP6**, homologous to *FK-506* binding [protein](#) class of immunophilins [Meng, Lu, Morris et al 1998]
- **TBL2** [Meng, Lu, Li et al 1998]
- **WSbHLH** (WS-basic helix-loop-helix leucine zipper) [Meng, Lu, Li et al 1998]
- **BCL7B** [Meng, Lu, Li et al 1998]
- **CLDN4** [Paperna et al 1998] [[OMIM 602909](#)]
- **CLDN3** [Paperna et al 1998] [[OMIM 602910](#)]
- **EIF4H** [Osborne et al 1996, Richter-Cook et al 1998] [[OMIM 603431](#)]
- **LAT2** [Brdicka et al 2002]
- **WBSCR11** [Osborne et al 1999]
- **GTF2IRD2**, sometimes deleted in WS [Makeyev et al 2004, Tipney et al 2004]

### Schorzenia genetycznie związane z Zespołem Williamsa (alleliczne)

- Cutis laxa (AD) (skóra wiotka);
- SVAS AD (nadzastawkowe zwężenie aorty);
- „SVAS plus” (SVAS + niepełne i nie charakterystyczne objawy dla Zespołu Williamsa spowodowane częściową delecją regionu krytycznego)
- Zespół duplikacji regionu krytycznego dla Zespołu Williamsa (charakteryzuje się cechami dysmorfii – długogłowie, wąskie wysokie czoło, długie rzęsy, szeroki dobrze wysklepiony nos, krótka rynienka podnosowa, tyłouchwie, wada zgryzu – „zgryz otwarty”, asymetria twarzy, „twarz płacząca” oraz zaburzenia chodu, problemy z mową - zaburzenia ekspresji mowy (odwrotnie jak w zespole Williamsa).

### DIAGNOSTYKA I POSTĘPOWANIE

- Badanie cytogenetyczne
- Badanie cytogenetyczno – molekularne – z użyciem specyficznej sondy fluorescencyjnej (FISH);
- Badania molekularne – sekwencjonowanie poszczególnych genów w przypadku, gdy cechy kliniczne wskazują na występowanie zespołu, a badanie z użyciem sondy dla regionu 7q11.23 jest negatywne (Real-Time Quantitative PCR, genomic microarray analysis – CGH, STRs – obejmujący region krytyczny dla zespołu Williamsa – WBSCR);
- Region krytyczny pokrywa w 95% delecję obejmującą 1.55 Mb, a w 5% 1.84 Mb. Cięższy obraz kliniczny obserwuje się w przypadku większych delecji 2 – 4 – 5 Mb
- Uwaga na prowadzenie anestezji u pacjentów, u których występują zwężenia naczyń mózgowych - zagrożenie zmianami niedokrwiennymi mózgu
- Objęcie programem edukacyjnym rodzin;
- Wskazanie adresów grup samopomocy;
- Objęcie opieką poradnictwa genetycznego.

## RYZIKO POWTÓRZENIA

- Zespół Williamsa występuje głównie sporadycznie, z szacowaną częstością ~1 : 10 000 – 20 000 żywo urodzonych dzieci.
- Ryzyko wystąpienia choroby u dziecka z kolejnej ciąży jest zbliżone częstością do ryzyka populacyjnego, z ryzykiem 50% w przypadku posiadania potomstwa przez osobę dotkniętą tym zaburzeniem.
- Opisano zaledwie kilka rodzin (5 do 2001 r.), w których choroba przekazywana była w sposób autosomalny dominujący. W przypadku posiadania dwoje potomstwa z zespołem Williamsa przez zdrowych rodziców należy rozważyć istnienie u jednego z nich mozaikowości germinalnej, w tym przypadku ryzyko powtórzenia się zaburzenia jest podwyższone w porównaniu do populacji ogólnej.

## Literatura:

- G. Fanconi, P. Giardet, B. Schlesinger, H. Butler, J. S. Black: *Chronische Hyperkalzämie kombiniert mit Osteosklerose, Hyperazotämie, Minderwuchs und kongenitalen Missbildungen.* Helvetica paediatrica acta, Basel, 1952, 7: 314-341.
- J. C. P. Williams, B. G. Barratt-Boyes, J. B. Lowe: *Supravalvular aortic stenosis.* Circulation, Dallas, Texas, 1961, 24: 1311.
- J. Beuren, J. Apitz, D. Harmjantz: *Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and certain facial* appearance. Circulation, Dallas, Texas, 1962, 26: 1235-1240.
- J. Beuren: *Ein neues Syndrom: Supravalvuläre Aortenstenose, multiple periphere Pulmomalstenosen, geistige Retardation, ähnliche **Gesichtszüge** und identische Zahnmissbildungen.* Monatsschrift Kinderheilkunde, Berlin, 1964, 112: 218-221.

*Supravalvular aortic stenosis: A complex syndrome with and without mental retardation.*

Birth Defects Original Article Series, New York, 1972, 8 (5): 45-56.