

Kardiologická problematika Williamsovho syndrómu.

Williamsov syndróm (WS) objavili kardiológovia v roku 1961 (1). Od svojho objavu bol charakterizovaný triádou klinických príznakov: typická tvár, supraavalválrna aortálna stenóza (SVAS) a mentálna retardácia. WS patril dlhé roky medzi medicínske záhady (2). Napriek pomerne rýchlemu a detailnému poznaniu fenotypových príznakov vyše 30 rokov nebolo jasné, či ide o geneticky podmienený syndróm, alebo získaný stav spôsobený poruchou kalciového metabolizmu.

Napriek pomerne zriedkavému výskytu (1:20 000-1:50 000) patrí WS medzi syndrómy, ktorým sa aj u nás venovala značná pozornosť. V roku 1991 bola založená Spoločnosť Williamsovho syndrómu (3), ktorá združila rodiny s postihnutými deťmi, čím sa výrazne zlepšila starostlivosť o tieto deti a vytvorili sa dobré podmienky na klinický výskum. Prevratným sa stal rok 1993, kedy sa podarilo odhaliť genetický defekt WS, zmapovaný do oblasti elastínového génu 7q11.2, pričom mikrodélcia len v jednej alele v oblasti elastínového génu postačovala na vytvorenie typických fenotypových prejavov syndrómu (4).

Objav nového syndrómu

Prvé správy o novom syndróme, charakterizovanom SVAS, mentálnou retardáciou a zvláštnou tvárou, pochádzajú od detských kardiológov. Bol to tím pracovníkov z nemocnice Green Lane v Aucklande na Novom Zélande, vedený Williamsom, ktorí si ako prví všimli výzorovú podobnosť detí s touto pomerne zriedkavou srdcovou chybou a tým odhalili dovtedy nepoznaný syndróm. Ako zdôraznili vo svojej práci (1), výzorová podobnosť spolu s mentálnou retardáciou im umožnila diagnostikovať SVAS u ďalších 3 detí ešte pred invazívnym kardiologickým vyšetrením. Ďalšia kardiologická skupina, ktorá významne prospela k poznaniu syndrómu, bola z detskej kliniky v Göttingene, vedená Beurenom. V roku 1962, rok po uverejnení práce Williama a spol., potvrdili existenciu tohto nového syndrómu pozorovaním ďalších 4 detí (5). V ďalšej práci z r.1964 už dôkladne analyzovali 10 detí a doplnili syndróm o periférne stenózy pľúcnej artérie a zubné anomálie (6). Bola to predovšetkým zásluha samotného Beurena ako internistu, pediatra a kardiológa (7), že multidisciplinárnym prístupom rozpracoval problematiku syndrómu a zachoval záujem o WS na svojej klinike dodnes (8, 9). Jeho meno je dodnes v mnohých krajinách začlenené do názvu syndrómu.

Supraavalválrna aortálna stenóza

SVAS je dodnes najtypickejším znakom syndrómu. Existenciu tejto srdcovej chyby si prvýkrát uvedomil Chevers už v roku 1842 (10,11). V roku 1878 Archer (12) opísal zväzok pretínajúci lumen aorty tesne nad Valsalvovými sinusmi. Až Mencarelli v roku 1930 vysvetlil hemodynamický efekt tejto chyby a použil názov supraavalválrna aortálna stenóza (13). V tomto období bolo skoro nemožné klinicky rozlíšiť pomerne zriedkavú SVAS od častejšej valválrne a subvalválrne aortálnej stenózy. Až zavedením katetrizácie srdca a angiografie sa začala táto chyba aj intravítálne diagnostikovať. Boli to Denie a Verheut v r. 1958, ktorí ako prví diagnostikovali SVAS pomocou retrográdnej katetrizácie (14). V prehľade publikovaných prác o tejto chybe zistili z 11 prípadov u troch i mentálnu retardáciu. Z ich práce vychádzal i Williams pri charakteristike nového syndrómu. Paralelne s mnohými prácami o WS boli opísaní pacienti so SVAS bez iných znakov WS. Eisenberg a spol. opísali

dve rodiny s izolovanou SVAS a autozómovo dominantným typom dedičnosti (15). Je SVAS nevyhnutnou podmienkou pre diagnózu WS? Na túto otázku sa snažili odpovedať Jones a Smith analýzou 19 detí s týmto syndrómom (16). Ich práca mala byť akousi revíziou predstáv o WS. Z ich záverov vyplynulo, že SVAS nepatrí medzi hlavné znaky syndrómu. Cenu týchto záverov však znižovala skutočnosť, že len 7 pacientov z tohto súboru bolo katetrizačne vyšetrených. Iní autori, ako napr. Martin a spol., zaznamenali z 31 katetrizačne vyšetrených detí 84% výskyt SVAS a 58% výskyt periférnych pulmonálnych stenóz (17). Williams pri hodnotení aortálnych anomálií pri WS zistil z 93 katetrizovaných detí tiež 84% SVAS, ďalej 41% aortálnych hypoplázií a 13% koarktácii aorty (18). Ak je teda u týchto detí symptomatológia aortálnej chyby, je vysoké percento výskytu SVAS (19). Po odhalení genetickej podstaty ochorenia, lokalizovanej do oblasti elastínového génu si môžeme vysvetliť zmeny štruktúry a funkcie vaskulatury, hlavne aorty, na základe hemizygoty v oblasti tohto génu. Pri detailnejšom zobrazení aorty v supravavulárnej oblasti pomocou dvojrozmernej echokardiografie, môžeme považovať SVAS za konštantný znak syndrómu (20).

Genetické aspekty Williamsovho syndrómu a supravavulárnej aortálnej stenózy.

Je potrebné si uvedomiť, že SVAS sa môže vyskytovať v troch formách a to sporadickej, bez ďalších známkov syndrómu (21), familiárnej, tiež nesyndrómovej s autozómovo dominantným typom dedičnosti (21), avšak najčastejšie ako súčasť klinickej manifestácie WS (23).

WS a SVAS sú prvými genetickými ochoreniami, ktoré sú spôsobené defektami v oblasti elastínového génu (7q11.23). (20). Elastínový gén sa považuje za zodpovedný za kardiovaskulárne prejavy pri familiárnej SVAS a rovnako pri Williamsovom syndróme (24). V súčasnosti sa predpokladá, že mutácie menšieho rozsahu spôsobujú familiárnu SVAS, zatiaľ čo väčšie delécie, zahrňujúce celý elastínový gén a pridružené lokusy spôsobujú WS (25). Delécia jednej alely elastínového génu (hemizygotita) spôsobuje fenotypové zmeny pri tomto ochorení, včítane cievnych.

Elastínový gén kóduje proteín elastín, ktorý je súčasťou stien veľkých artérií a zabezpečuje ich elasticitu. Mutáciou elastínového génu vzniká abnormálny elastínový proteín, čím vznikne zmena do vývoji elastických vlákien. Nie je doteraz jasné, či patologické zmeny sú výsledkom kvantitatívnych alebo kvalitatívnych defektov elastínu. Presný mechanizmus, vedúci k arteriálnej patológii, ktorá je výsledkom mutácie, alebo delécie elastínového génu nie je doteraz známy (26).

Delécie v ELN géne nekorelujú absolútne s kardiovaskulárnymi komplikáciami pri WS. Príčinou môžu byť modifikujúce gény v ostatných lokusoch alebo elastínový polymorfizmus, ktorý má vplyv na špecifickú alelovú expresiu (27).

Kardiologická problematika Williamsovho-Beurenovho syndrómu na Slovensku

Ešte v roku 1988 sme spolu s kardiológmi analyzovali kardiovaskulárne prejavy WS, pričom 6 detí bolo katetrizačne a angiograficky vyšetrených. U 5 detí bola dokázaná SVAS, u 4 typu presýpacích hodín a u jedného hypoplastického typu. Z tejto práce chcem vyzdvihnúť to, že napriek tvrdeniam iných autorov, sme skutočne mohli konštatovať, že SVAS je typickým kardiologickým nálezom u týchto detí (10).

S rozvojom echokardiografie, hlavne dvojrozmernej, sa ukázalo, že táto metóda je vhodná na zobrazenie SVAS, pretože umožnila vizualizáciu väčšieho úseku acendentnej aorty. Bolo zaujímavé, že sme u všetkých detí s WS zaznamenali zúženie v supravavulárnej

aortálnej oblasti, hoci u 3 detí s týmto syndrómom neboli žiadne klinické známky SVAS (28). Potvrdili sme tým závery niektorých ďalších autorov, že SVAS, aj keď mierneho stupňa je konštantným znakom WS. Dôkazom, že táto práca bola jedna z prvých echokardiografických štúdií o WS, je i to, že napriek tomu, že vyšla v Bratislavských Lekárskych Listoch a v slovenčine, bola citovaná v 5 i 6 vydaní veľkej učebnice kardiológie Bownwald (29,30). Aj to svedčí o jej relatívnej trvalej hodnote. Po odhalení genetického defektu WS sme upriamili pozornosť na otázku presnej diagnostiky WS na základe DNA analýzy. V našej štúdií sme pomocou PCR vyšetrili 6 rodín, v ktorých bol klinicky diagnostikovaný WS. Použili sme polymorfný dinukleotidový STR (Short Tandem Repeat) marker ELN-CA, ktorý bol opísaný v 18 exone ELN génu. U dvoch rodín s WS sme u probandov potvrdili deléciu paternálnej alely ELN génu a tým aj ich hemizygótny stav. U jednej rodiny sme deléciu u probanda nepotvrdili, pričom po prehodnotení klinických očne informatívny. Boli to prvé rodiny s WS na Slovensku, u ktorých sa podarilo na molekulovej úrovni, pomocou PCR reakcie, potvrdiť, resp. nepotvrdiť opísanú deléciu jednej alely ELN génu (31,32). Bohužiaľ po odchode vynikajúceho molekulového genetika zo svojho odboru, skončila úzka spolupráca s ním. Centrum lekárskej genetiky však zaviedlo FISH metódu (fluorescentná in-situ hybridizácia) ktorou je v súčasnosti možné diagnózu vo vyše 90% prípadov potvrdiť alebo vylúčiť (33).

Dnes, keď už vieme, že genetickou poruchou pri WS je porucha elastínových vlákien, zdá sa, že postihnutie týchto vlákien v oblasti supravulvárnej bude konštantné, závisí len od techniky zobrazenia. V tej dobe meranie rozmerov aorty v supravulvárnej oblasti bolo jednou z najpresnejších metód na zachytenie aj veľmi malého zúženia aorty.

SVAS je najzriedkavejším typom spomedzi chirurgicky riešených vrodených aortálnych stenóz. Publikovali sme skúsenosti s operáciami dvoch detí so SVAS. V oboch prípadoch išlo o lokalizovanú formu SVAS. Zložitosť a náročnosť operácií SVAS je podmienená variabilnou lokalizáciou stenózy vzhľadom na chlopňový aparát, častým postihnutím okolitých štruktúr, možnosťou výskytu koronárnych anomálií, ale aj ďalších pridružených chýb, ako valvulárnych a subvalvulárnych aortálnych stenóz, no aj periférnych pulmonálnych stenóz a koarktácií aorty. Všetky tieto faktory si musí chirurg uvedomiť a pri rozhodovaní o optimálnom operačnom postupe uplatniť (34).

Záver.

WS patrí medzi ochorenia s difúznym postihnutím ciev. Ochorenia ciev sú najčastejšou príčinou morbidít a mortality vo vyspelých krajinách. V súčasnosti je známe len málo o genetických faktoroch, ktoré by mohli hrať úlohu pri týchto ochoreniach. WS môže v budúcnosti poskytnúť dôležité genetické kľúče k poznaniu patogenézy i omnoho častejších cievnych ochorení, vrátane aterosklerózy.

Súhrn

Williamsov syndróm objavili kardiológovia v roku 1961 a preto následné poznávanie syndrómu bolo spojené s analýzou kardiovaskulárnych nálezov. Kardiologickej problematike tohto syndrómu sa aj u nás venovala veľká pozornosť, čo je dokumentované mnohými klinickými štúdiami. Bolo dokázané, že najtypickejšími znakmi sú stenózy veľkých artérií, zvlášť v supravulvárnej aortálnej oblasti. Objav genetickej podstaty Williamsovho syndrómu, mikrodelécie v oblasti elastínového génu v roku 1993 poukázal na možné príčiny týchto difúzných cievnych zmien. Výskum v tejto oblasti môže v budúcnosti prispieť k poznaniu patogenézy omnoho častejších cievnych ochorení, včítane aterosklerózy.

Kľúčové slová. Williamsov-Beurenov syndróm, supravulvárna aortálna stenóza, kardiovaskulárne anomálie, mutácie, elastínový gén.

1. Williams,JCP., Barratt-Boyes,BG., Lowe,JB.: Supravalvular Aortic Stenosis. *Circulation*,24, 1961,s.1311-1318.
2. Bzdúch,V., Jariabková,K.: História Williamsovho syndrómu. *Čas.Lék.čes.*, 2002, v tlači.
3. Bzdúch,V.: Založenie Spoločnosti Williamsovho syndrómu. *Čs.Pediat.*, 48, 1993, s.186-187.
4. Ewart,AK., Morris,CA, Atkinson,D. Et al.: Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat.Genet.*,5, 1993,s.11-16.
5. Beuren,AJ., Apitz,J., Harmjanz,D.: Supravalvular Aortic Stenosis in Association with Mental Retardation and a Certain Facial Appearance. *Circulation*, 26, 1962, s.1235-1240.
6. Beuren,AJ., Schulze,C., Eberle,P., Harmjanz,D., Apitz,J.: The syndrome of supravalvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *Amer.J.Cardiol.*, 13, 1964, s.471-483.
7. Taussig HB: Alois J. Beuren, 6 August 1919 to 1 July 1984. *Pediat Cardiol*, 6, 1985, s.1-2
8. Wesselhoeft H, Salomon F, Grimm T: Spektrum der supravalvulären Aortenstenose: Untersuchungsergebnisse bei 150 Patienten mit Williams-Beuren-Syndrom und der isolierten Form der supravalvulären Aortenstenose. *Z Kardiol* 1980; 69: 131-140
9. Grimm T, Wesselhoeft H: Die Genetik des Williams-Beuren-Syndrom und der isolierten Form der supravalvulären Aortenstenose. Untersuchungen von 128 Familien. *Z Kardiol* 1980; 69:168-172
10. Chevers N: Observation on the disease of the orifice and valves of the aorta. *Guy's Hosp Rep* 1842; 7: 387
11. D'Cruz IA, Miller RA: Norman Chevers: description of congenital absence of pulmonary valves and supravalvular aortic stenosis in eighteen-forties. *Br Heart J* 1964; 26: 723-725.
12. Archer RS: Note on a congenital band stretching across the origin of the aorta. *Dublin J Med Sci* 1878; 65:405.
13. Mencarelli,L.: Stenosis sopravalvolare aortica ad anello. *Arch.Ital.Anal.Patol.*,1930,1, 829.

14. Denie, J.J., Verheugt, A.P.: Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*, 18, 1958, s.902.
15. Eisenberg, R., Young, D., Jacobsen, B., Boito, A.: Familial supravalvular aortic stenosis. *Am J Dis. Child*, 108, 1964, s.341-347.
16. Jones, K.L., Smith, D.W.: The Williams elfin facies syndrome. A new perspective. *J.Pediatr.*, 86, 1975, s. 718-723.
17. Martin, N.D.T., Snodgrass, G.J.A.I., Cohen, R.D.: Idiopathic infantile hypercalcaemia - a continuing enigma. *Arch.Dis.Child.*, 59, 1984, s.605-613.
18. Williams, R.L., Azouz, E.M.: Aortic anomalies in an adolescent with the Williams' elfin facies syndrome. *Pediatr. Radiol.*, 14, 1984, s.122-124.
19. Bzdúch, V., Birčák, J., Čížárová, E., Mašura, J., Vršanská, V.: Kardiiovaskulárne prejavy Williamsovho-Beurenovho syndrómu. *Čs.Pediatr.*, 43, 1988, s.19-22.
20. Bzdúch, V., Mašura, J.: Supravalvular aortic stenosis - a constant feature of Williams-Beuren syndrome. *Pediatr. Cardiol.*, 14, 1993, s.66.
21. Pansgegrau, D.G., Kioshos, J.M., Durnin, R.E., Kroetz, F.W.: Supravalvular Aortic Stenosis in Adults. *Am.J.Cardiol.*, 31, 1973, s.635-641.
22. Bzdúch, V., Halášová, E., Mašura, J.: Familiárna supravalvulárna aortálna stenóza. *Bratisl.Lek.Listy*, 93, 1992, s.615-619.
23. Bzdúch, V., Janišová, M., Beránková, M., Mašura, J.: Ako poznáme Williamsov-Beurenov syndróm ? *Čas. Lék. čes.*, 129, 1990, s.1235-1238.
24. Chowdhury, T., Reardon, W.: Elastin Mutation and Cardiac Disease. *Pediatr. Cardiol.*, 20, 1999, s.103-107.
25. Olson, T.M., Michels, V.V., Urban, Z., Csiszar, K., Christiano, A.M., Driscoll, D.J., Feldt, R.H., Boyd, C.D., Thibodeau, S.N.: A 30 kb deletion within the elastin gene results in familial supravalvular aortic stenosis. *Hum.Mol.Genet.*, 4, 1995, s. 1677-1679.
26. Christiano, A.M., Uitto, J.: Molecular Pathology of the Elastin Fibers. *J.Invest.Dermatol.*, 103, 1994, Suppl.53S-57S.
27. Bzdúch, V., Dubovský, J.: Elastin gene and Cardiovascular Abnormalities in Williams Syndrome. /Abstrakt/. *Neinv.Kardiol.*, 5, 1996, A2.
28. Mašura, J., Bzdúch, V., Birčák, J., Holáň, M., Čulen, M., Pelikán, J.: Diagnostika supravalvularnej aortálnej stenózy pomocou dvojrozmernej echokardiografie. *Bratisl.Lek.Listy*, 90, 1989, s.895-899.
29. Braunwald, E.: *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 5th Edition, W.B.Saunders Company, 1997, 1996s.
30. Braunwald, Zipes, Libby: *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 6th Edition. W.B.Saunders Company, Harcourt International Edition, Philadelphia, 2001, 1550.s.
31. Bzdúch, V., Dubovský, J.: Williamsov syndróm - spresnenie diagnózy pomocou DNA analýzy. /Abstrakt/. *Čs.Pediatr.*, 51, 1996, Suppl.1, s.47.
32. Lowery, M.C., Morris, C.A., Ewart, A., Brothman, L.J., Zhu, X.L., Leonard, C.O., Carey, J.C., Keating, M., Brothman, A.R.: Strong Correlation of Elastin Deletions, Detected by FISH, with Williams Syndrome: Evaluation of 235 Patients. *Am.J.Hum.Genet.*, 57, 1995, s.49-53.
33. Šimkovic, I., Bzdúch, V., Čorňák, V.: Operačná liečba supravalvulárnej aortálnej stenózy. *Bratisl.Lek.Listy*, 93, 1992, s.195-199
34. Morris, C.A.: Genetic aspects of supravalvular aortic stenosis. *Current Opinion in Cardiology*, 13, 1998, s.214-219.