

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

DOI 10.31718/2077–1096.23.3.270

УДК 575.116.4:159.97:616-092-053.2

Фесенко М. Є.¹, Щербань О. А.², Козакевич В. К.¹, Зюзіна Л. С.¹, Калюжка О. І.¹

СИНДРОМ ВІЛЬЯМСА В ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА

¹ Полтавський державний медичний університет² КП "Дитяча міська клінічна лікарня Полтавської міської ради"

Публікація клінічного випадку власного спостереження за хлопчиком 5-місячного віку з діагнозом синдром Вільямса пов'язана зі складністю розпізнавання даного захворювання після народження та на ранніх етапах життя, де першими лікарями в ланцюжку встановлення діагнозу є педіатри і неонатологи. Синдром Вільямса зустрічається з частотою 1 : 10 000 новонароджених серед представників усіх етнічних груп і національностей, з однаковою частотою уражаючи дівчаток і хлопчиків. Доведена генетична природа цього захворювання – мутація групи генів в ділянці довгого плеча 7-ї хромосоми (7q11.23). При мікрodelеції відбувається втрата генів еластину, LIM-кінази-1 і фактору реплікації C2 (RFC). Деякі з «втрачених» генів досі не ідентифіковані. При більш рідкій формі синдрому Вільямса виявляють делеції в 11-й і 12-й хромосомах – 11q13-q14 і 22q. Частіше даний синдром виникає спорадично. Наявність поєднаної патології з боку багатьох органів і систем: серцево-судинної, нервової, м'язової, сечовидільної та вад розвитку обличчя призводить до несвоєчасного діагностування і лікування захворювання у дітей після народження і сприяє порушенню їхнього фізичного та нервово-психічного розвитку. Заключний діагноз дитини підтверджено за результатами молекулярно-генетичного обстеження. Зроблений висновок: складність діагностики даного захворювання пов'язана з мультисистемністю клінічних проявів у вигляді поєднаної патології з боку багатьох органів і систем. Тому рання діагностика генетичного синдрому Вільямса важлива для батьків в плані отримання інформації про захворювання, його прогноз для життя дитини, а також для прийняття адекватного рішення про можливість виховання малюка в сім'ї. Рекомендовано: для надання комплексної медико-соціальної допомоги і забезпечення найбільш повної реабілітації хворого з синдромом Вільямса необхідна скоординована робота багатьох спеціалістів: педіатра, генетика, кардіолога, хірурга, ортопеда, ортодонта, ендокринолога, офтальмолога, невропатолога, психолога протягом усього часу диспансерного спостереження.

Ключові слова: діти, синдром Вільямса, надклапанний стеноз аорти, складнощі діагностики.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом науково-дослідної роботи «Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку» (2020-2024 рр.), номер державної реєстрації 0120U102856.

Вступ

Синдром Вільямса – генетичний синдром, який включає розумову відсталість, ендокринні порушення (гіперкальціємія, гіпотиреоз), надклапанний аортальний стеноз, стеноз периферичних легеневих артерій і характерне обличчя – «обличчя ельфа». J. Williams в 1961р. і A. Beuren в 1962 р. описали синдром незалежно один від одного. Частота зустрічаємості синдрому Вільямса становить 1:10 000 новонароджених серед представників усіх етнічних груп і національностей, з однаковою частотою уражаючи дівчаток і хлопчиків. Синдром частіше буває спорадичним. Сімейні форми мають аутосомно-домінантне успадкування. Діагноз, як правило, підозрюється на основі симптомів та підтверджується генетичним тестуванням [3, 4].

Причиною синдрому Вільямса є делеція на хромосомі 7q11.23, делетована ділянка містить приблизно 28 генів. Серед них відомі функції наступних генів, мутації яких пов'язані з синдромом Вільямса: ELN – патологія серцево-судинної системи; LIMK1 – порушення візуально-

просторових пізнавальних здатностей; GTF2I – зниження інтелекту; STX1A – вивільнення нейротрансміттеру і секреція інсуліну; BAZ1B – білок BAZ1B, що пов'язує рецептор вітаміну D; CLIP2 – порушення функції мозочка; GTF2IRD1 – краніофасціальні особливості; NCF1 – зменшення ризику гіпертонії [8, 11, 12, 15].

Еластинова артеріопатія присутня у 75–80% пацієнтів з синдромом Вільямса та може уражати будь-яку артерію. В літературі описані найбільш часті варіанти еластинової артеріопатії: надклапанний стеноз аорти, стенози інших сегментів аорти, периферичні стенози легеневої артерії, стеноз коронарних, сонних, мозкових, ниркових артерій. При синдромі Вільямса частота раптової смерті в 25–100 разів перевищує популяційну, складає 1 : 1000 пацієнтів; серед можливих причин відзначають стеноз коронарних артерій, ішемію міокарда та життєзагрожуючі аритмії [5, 6, 9].

Характерні особливості обличчя при синдромі Вільямса описані як «обличчя ельфа» та включають бітемпоральну периорбітальну над-

мірність, маленький кирпатий ніс з відкритими вперед ніздрями, широку верхню щелепу, повні щоки, повні губи, широкий рот, маленьку нижню щелепу, відстовбурчені вуха. Очі нерідко блакитні із зірчастою картиною райдужки та склерами синюватого кольору. Розріз очей своєрідний, з припухлостями навколо повік. Часто зустрічається косоокість. Для старших дітей характерні довгі, рідкі зуби. Жодна з цих рис не є неодмінною, але їх загальне поєднання завжди наявне. [2, 16].

У пацієнтів з синдромом Вільямса присутні проблеми із обробкою візуальної інформації, але це пов'язано із труднощами у вирішенні складних просторових відносин, а не з зором як таким.

До скелетно-м'язових аномалій при даному синдромі відносять дифузну м'язову гіпотонію та гіпермобільність суглобів у дітей раннього віку, формування кіфосколіозу, гіперлордозу, обмеження рухливості суглобів у підлітковому віці. Через дисплазію сполучної тканини часто спостерігаються пахові і пупкові кили, дивертикули кишковика, сечового міхура, пролапс прямої кишки, в'ялість і слабкість шкіри [1, 13].

Ендокринні порушення при синдромі Вільямса включають ідіопатичну гіперкальціємію, гіперкальціурію, гіпотиреоз, раннє статеве дозрівання, у дорослих можливий розвиток цукрового діабету.

Розумові та психологічні особливості мають властиві синдрому Вільямса характеристики: характерний дефіцит наочно-образного мислення, порушення вербальних здібностей, погана концентрація. Типова від легкої до помірної затримка розумового розвитку, яка може прогресувати з віком.

Немовлята з синдромом Вільямса здійснюють нормальний контакт очима, а маленькі діти часто підходять і обіймають незнайомих. Серед характерних рис людей із синдромом Вільямса — високий рівень дружелюбності, очевидний брак «соціального гальмування». Вони зазвичай мають високу емпатію і у них рідко спостерігаються прояви агресії.

Незважаючи на свої фізичні та когнітивні вади, люди з синдромом Вільямса виявляють соціальні та комунікативні здібності. Пацієнти із синдромом Вільямса можуть мати великий словесний запас відносно свого рівня IQ.

Лікувальні заходи при синдромі Вільямса спрямовані на проведення консервативної та (за необхідності) хірургічної корекції основних клінічних проявів. При тяжких вадах розвитку серця і судин застосовуються різні методи ангіопластики [7, 10, 14].

Мета дослідження

продемонструвати власне клінічне спостереження синдрому Вільямса (генетично підтвердженого) з метою покращення виявлення орфанних генетичних хвороб на ранньому етапі життя.

Задачі: раннє виявлення характерних симптомів захворювання у дітей і покращення якості життя за рахунок ранньої профілактики можливих ускладнень.

Описання клінічного випадку і його обговорення

Представляємо клінічний випадок хлопчика 5-місячного віку з синдромом Вільямса (генетично підтверджено). Дитина була направлена до відділення раннього дитинства з неонатальними ліжками дитячої міської клінічної лікарні м. Полтава з приводу гострої респіраторної вірусної інфекції. Діагноз: гострий ринофаринготрахеобронхіт, ДН 0 ст., реконвалесцент. Синдром Вільямса. Вроджена вада серця (ВВС): перимембранозний дефект міжшлуночкової перетинки (ДМШП), надклапанний стеноз аорти, гіпоплазія правої гілки легеневої артерії, гіпоплазія дуги аорти. Відкрите овальне вікно (ВОВ). Вроджений гідронефроз. Затримка фізичного розвитку.

Скарги на лихоманку до 38,7°C, кашель. Анамнез захворювання: хворіє з 28.12.22 року, лікувався амбулаторно, без ефекту. Анамнез життя: хлопчик від перших вчасних пологів, народився з вагою 3480 г. Перебуває на диспансерному обліку у кардіолога, генетика, нефролога. Щеплений частково. Сімейний анамнез ускладнений за лінією батька: бронхіальна астма. Алергологічний анамнез не ускладнений.

Об'єктивно: загальний стан середньотяжкий за рахунок катаральних явищ та малопродуктивного кашлю. Лихоманить на фебрильних цифрах, виражений неспокій. Фізичний розвиток між 1 та 2 сигмальним відхиленням. На огляд реагує жваво, голову утримує, не перевертається. Годується сумішшю "Нутрілон ПД" по 100 мл кожні 3 години, апетит знижений. У дитини виявлені певні риси обличчя, такі як широкий лоб, плоске перенісся, повні щоки, широкий рот, відстовбурчені вуха. Виражена м'язова гіпотонія. Шкіра біло-рожева, чиста, помірна гіперемія слизової задньої стінки ротоглотки. Утруднення носового дихання, слизові виділення з носа. Велике тім'ячко не напружене. Кисненезалежний. В легенях дихання жорстке, провідні хрипи над всією ділянкою легень. Тони серця ритмічні, гучні, грубий систолічний шум над ділянкою серця. Живіт м'який. Печінка пальпується на 1-1,5 см нижче реберної дуги справа. Селезінка не збільшена. Діурез достатній, випорожнення кашичеподібні, жовтого кольору.

За час перебування у відділенні стан дитини поліпшився, розцінюється як задовільний, не лихоманить.

Оглянутий отоларингологом 30.01.22 р.: гострий назофарингіт, залишкові явища.

Обстеження:

Електрокардіограма (ЕКГ) + ритмограма – ритм синусовий, частота серцевих скорочень (ЧСС) 158 – 167 – 176 ударів на хвилину, помірна аритмія, легка тахікардія. Електрична вісь се-

рця відхилена праворуч. S-тип ЕКГ в грудних відведеннях. Ознаки ранньої реполяризації шлуночків. Підвищена електрична активність правого шлуночку. На ритмограмі: ритм синусовий, ЧСС 158 – 167 ударів на хвилину, легка тахікардія.

Загальний аналіз крові: гемоглобін – 111 г/л, еритроцити – $4,10 \times 10^{12}$ /л, гематокрит – 33,9, тромбоцити – 398×10^9 /л, швидкість осідання еритроцитів – 2 мм/год, п/я – 1%, с/я – 44%, лімфоцити – 42%, моноцити – 12%. Відмічається збільшення рівня лейкоцитів до $14,69 \times 10^9$ /л, що підтверджує наявність у дитини запального процесу.

Висновок

Складність діагностики даного захворювання пов'язана з мультисистемністю клінічних проявів у вигляді поєднаної патології багатьох органів і систем. Рання діагностика генетичного синдрому важлива для батьків в плані отримання інформації про захворювання, прогноз для життя дитини, а також прийняття адекватного рішення про можливість виховання малюка в сім'ї.

Рекомендації: для надання комплексної медико-соціальної допомоги і забезпечення найбільш повної реабілітації хворого з синдромом Вільямса необхідна скоординована робота багатьох спеціалістів: педіатра, генетика, кардіолога, хірурга, ортопеда, ортодонта, ендокринолога, офтальмолога, невропатолога, психолога протягом усього часу диспансерного спостереження.

References

- Lapteva NM, Skachkova MA, Karpova EG, et al. Sindrom Viliamsa v praktike pediatra [Williams syndrome in pediatric practice]. *Pediatrics*. 2018;5(149):28-31. (Russian).
- Lymareva OV. Sindrom Viliamsa. [Williams Syndrome]. *Mizhnarodnyi nevrolohichnyi zhurnal*. 2015;1(71):129-131. (Ukrainian).

- Reznik AV, Khorosh AA, Khorosh EA. Problemy diagnostiki sluchaya sindroma Viliamsa—Boyreana. [Diagnostic problems of the Williams-Beuren syndrome case]. *Sovremennaya pediatriya*. 2018;4(92):81-84. (Russian).
- Fesenko Mle, Shcherban OA, Kozakevych VK, et al. Urodzhene porushennia hlikozylivannia typ 1v (CDG-1b syndrom, defitsyt fosfomannoizoimerazy): klinichnyi vypadok. [Congenital disorder of type 1b glycosylation (CDG-1b syndrome, phosphomannose isomerase deficiency): a clinical case] *Aktualni problemy suchasnoi medytyny: visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2023;1(81):211-213 (Ukrainian).
- Chekalina NI, Shut SV, Trybrat TA, et al. Effect of quercetin on parameters of central hemodynamics and myocardial ischemia in patients with stable coronary heart disease. *Wiadomosci lekarskie*. 2017;70(4): 707-711.
- Collins RT 2nd, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;105:874–878.
- Federici D, Ranghetti A, Merlo M, et al. Coronary Artery Involvement of Williams Syndrome in Infants and Surgical Revascularization Strategy. *Ann Thorac Surg*. 2016 Jan;101(1):359-61.
- Fusco C, Micale L, Augello B. Smaller and larger deletions of the Williams – Beuren syndrome region implicate genes involved in mild facial phenotype, epilepsy and autistic traits. *Eur J Hum Genet*. 2014; 22:64–70.
- Grajeda J, Mubarak AN, Ardebol J, Grajeda G. Atrial septal defect in a pediatric patient with Williams Syndrome: a rare presentation. *J Surg Case Rep*. 2022(11):rjac527.
- Hornik CP, Collins RT, Jaquiss RD, et al. Adverse cardiac events in children with Williams syndrome undergoing cardiovascular surgery: An analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2015;149(6):1516-22.e1.
- Jiang M, Liu L. Williams-Beuren Syndrome: A Case Confirmed by Array-CGH Method. *Innov J Pediatr*. 2015;25(1). Published Online: February 21, 2015.
- Kaidashev I, Shlykova O, Izmailova O, et al. Host gene variability and SARS-CoV-2 infection: A review article. *Heliyon*. 2021; 7(8):e07863.
- Khan J, Al-Obaidy KI, Fan R. Williams Syndrome With Rare Ureteric Abnormality. *Cureus*. 2021 Aug 16;13(8):e17210.
- Pober BR, Johnson M, Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. *J Clin Invest*. 2008;118:1606–1615.
- Voskresensky ON, Zhutaev IA, Bobyrev VN, Bezugly YuV. The antioxidant system, ontogenesis and ageing. *Voprosy Meditsinskoj Khimii*. 1982;28(1):14-27.
- Wilson M, Carter IB. Williams Syndrome. 2022 Jun 27. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 31334998.

Summary

WILLIAMS SYNDROME IN PEDIATRIC PRACTICE

Fesenko M. Ye.¹, Scherban O.A.², Kozakevich V. K.¹, Zyuzina L.S.¹, Kaliuzhka O. I.¹

Key words: children, Williams's syndrome, supravalvular aortic stenosis, diagnostic difficulties.

This clinical case presents our observations of a 5-month-old boy diagnosed with Williams's syndrome, highlighting the complexities of recognizing this condition, especially in the early stages of life, where paediatricians and neonatologists play a crucial role in the diagnostic process. Williams's syndrome is a rare genetic disorder, affecting approximately 1 in 10,000 newborns across different ethnic groups and genders. The condition is primarily caused by a mutation in a group of genes located on the long arm of the 7th chromosome (7q11.23), leading to microdeletion and the loss of specific genes, including elastin, LIM-kinase-1, and replication factor C2 (RFC), while some "lost" genes remain unidentified. In rarer cases, deletions are found on the 11th and 12th chromosomes (11q13-q14 and 22q). This syndrome often presents sporadically, complicating early diagnosis due to its multisystem nature, affecting various organs and systems, such as the cardiovascular, nervous, muscular, urinary, and facial structures. The absence of timely diagnosis and treatment can adversely impact physical and neuropsychological development in affected children. In our case, the final diagnosis was confirmed through molecular genetic examination. Our conclusion highlights the challenges of diagnosing Williams's syndrome due to its multisystem clinical manifestations. Early diagnosis is essential for parents to gain insights into the disease, its prognosis, and to make informed decisions about raising the child within the family. We recommend a comprehensive approach to the care and rehabilitation of patients with Williams's syndrome. This necessitates the coordinated efforts of various specialists including paediatricians, geneticists, cardiologists, surgeons, orthopaedists, orthodontists, endocrinologists, ophthalmologists, neurologists, and psychologists throughout the patient's follow-up care.