

Κεντρική Πρώιμη Ήβη σε Ασθενή με Σύνδρομο Williams-Beuren: Αναφορά Περίπτωσης και Ανασκόπηση των Ενδοκρινικών Εκδηλώσεων

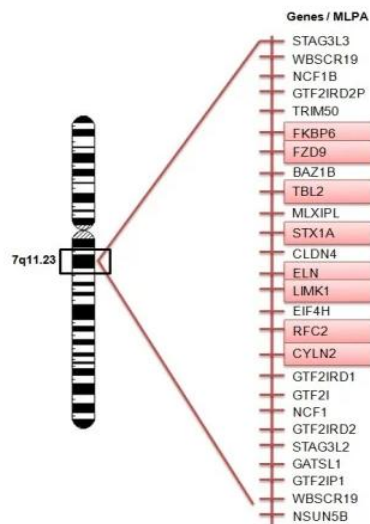
Βαλέριος Χατζηαναστασίου¹, Ελένη Ραμούζη¹, Σοφία-Μαρία Γενιτσαρίδη¹, Βασιλική Παπαγεωργίου-Αναγνώστου¹, Ευαγγελία Χαρμανδάρη^{1,2}

¹ Μονάδα Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, Α' Παιδιατρική Κλινική, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο Παιδων «Η Αγία Σοφία», Αθήνα

² Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Μεταβολισμού, Κέντρο Κλινικής και Μεταφραστικής Έρευνας, Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΠΒΕΑ), Αθήνα

Σύνδρομο Williams ή Σύνδρομο Williams-Beuren

- σπάνια συγγενής πολυσυστηματική νόσος ([OMIM] 194050)
- σποραδική εμφάνιση (de novo), κατ'εξάιρεση οικογενής μεταβίβας
- (μικρο)έλλειμμα 7q11.23 μήκους 1,5 έως 1,8 εκατομμυρίων βάσεων
- απώλεια ενός αντιγράφου περίπου 25 έως 28 γονιδίων
 - γονίδιο της ελαστίνης (elastin, ELN)
 - καρδιαγγειακό σύστημα, μυοσκελετικό σύστημα και σι ιστός
- 1 ανά 10,000 ζώντα νεογνά
 - άρρενα/θήλεα: 1:1
 - χωρίς φυλετική ή εθνοτική προδιάθεση



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ιδιάζον Προσωπείο

- ευρύ μέτωπο
- περιοφθαλμική πληρότητα
- επικανθικές πτυχές
- επίπεδη ρινική γέφυρα
- επιμήκες και λείο φίλτρο
- μακροστομία με προέχον κάτω χείλος
- μικρογναθία

Οδοντικά χαρακτηριστικά

- αραιοφυΐα των δοντιών και διαταραχές σύγκλεισης (τάξης II ή III)
- μικροδοντία, υποδοντία και ασυνήθιστα μικρές ρίζες δοντιών
- ανώμαλο σχήμα δοντιών, όπως κωνικοί ή κατασβιδοειδείς τομείς

Κλινικές Εκδηλώσεις

Σκελετικά χαρακτηριστικά

- βραχεία βάση κρανίου
- αυξημένη γωνία του επιπέδου της κάτω γνάθου
- χαμηλό ανάστημα



«Σύμπλεγμα»

- κρανιοπροσωπικών-οδοντικών χαρακτηριστικών
- καρδιαγγειακών επιπλοκών
- Νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων
 - ενδοκρινολογικών και μεταβολικών διαταραχών

Κλινικές Εκδηλώσεις

Καρδιαγγειακές εκδηλώσεις (80%)

- βαλβιδοπάθειες: «ελαστινοπάθεια των αρτηριών (elastin arteriopathy)» - ημιζυγωτία του γονιδίου ELN
 - υπερβαλβιδική στένωση της αορτής** (55–75%)
 - περιφερική στένωση των πνευμονικών αρτηριών** (ιδιαίτερα κατά τη βρεφική ηλικία, με συχνή αυτόματη βελτίωση με την πάροδο της ηλικίας)
 - στένωση των νεφρικών αρτηριών
 - στένωση των στεφανιαίων αρτηριών
 - στένωση των μεσεντερίων ή καρωτίδων αρτηριών

- συστηματική αρτηριακή υπέρταση (50%)

- δομικές ανωμαλίες: πρόπτωση ή ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας, δίπτυχη αορτική βαλβίδα, μεσοδιαφραγματικές ή μεσοκοιλιακές επικοινωνίες,

- ηλεκτροφυσιολογικές αλλοιώσεις: **παράταση του διαστήματος QTc**

Νευροψυχιατρικές και συμπεριφορικές εκδηλώσεις

- ήπια έως μέτρια νοητική αναπηρία

- διαταραχές οπτικοχωρικής και οπτικοκινητικής αντίληψης

- υπερκοινωνικότητα, με έντονη κοινωνική αποαναστολή, - ως προσωπικότητα τύπου «cocktail party»,

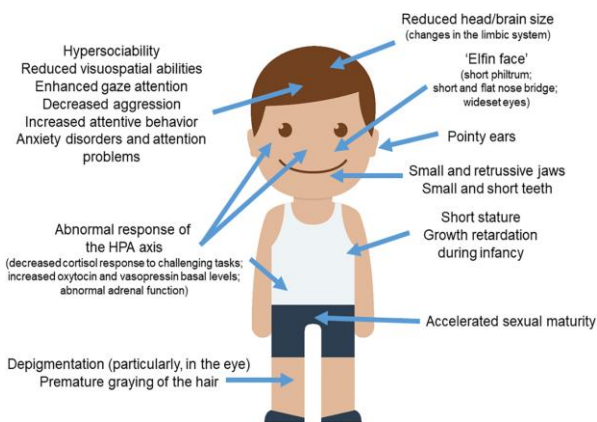
- γενικευμένη αγχώδης διαταραχή και ειδικές φοβίες

- ΔΕΠΥ (65%)

- ΔΑΦ (12-20%) - υπότυπος «ενεργητικός αλλά ιδιόρρυθμος»

- υπερακουσία

- υποτονία, διαταραχές ισορροπίας και υπερρεφλεξία



- δυσγλυκαιμία ήδη από την εφηβική ηλικία
- διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης ή ΣΔ2 (75% των ενηλίκων)

Ενδοκρινικές και Μεταβολικές Διαταραχές

Διαταραχές σωματικής αύξησης:

- προγεννητική και μεταγεννητική καθυστέρηση σωματικής αύξησης
 - SGA
 - μειωμένη ταχύτητα αύξησης κατά την πρώτη παιδική ηλικία
 - μικρότερης διάρκειας εφηβική επιτάχυνση αύξησης
 - χαμηλότερο τελικό ανάστημα κατά 10 cm

Διαταραχές ενήβωσης

- έναρξη της ήβης κατά ένα έως δύο έτη νωρίτερα και στα δύο φύλα

- κεντρική πρόωμη ήβη (3-18% των κοριτσιών)

- εμμηνарχή $11,5 \pm 1,7$ έτη

Θυρεοειδική δυσλειτουργία:

- διαγραφή του γονιδίου BAZ1B
 - υποκλινικός υποθυρεοειδισμός (15-30%)
 - Συγγενής ή έκδηλος υποθυρεοειδισμός (<5%)
 - ήπια υποπλασία του θυρεοειδούς αδένα ή, σπανιότερα, αγενεσία

Μεταβολισμός γλυκόζης:

- απλοανεπάρκεια του γονιδίου STX1A (έκκριση ινσουλίνης) και του γονιδίου MLXIPL (ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης)

Μεταβολισμός ασβεστίου και βιταμίνης D

- βρεφική υπερασβεστιαμία: ήπια ή ασυμπτωματική (15-50%) vs συμπτωματική (5-10%)

- υπερασβεστιουρία και νεφρασβέστωση.

Σωματική σύσταση

- υπέρβαρο ή παχυσαρκία (50% ενηλίκων)

- φαινότυπος λιποιδήματος (25-30%)

Οστική πυκνότητα:

- διαταραχή του σχηματισμού όσο και αυξημένη απορρόφηση οστού, πιθανώς σε συσχέτιση με τη διαγραφή του γονιδίου FZD9
 - μειωμένη οστική πυκνότητα συχνά τόσο σε παιδιά όσο και σε ενήλικες
 - αυξημένος κίνδυνος καταγμάτων
 - οστεοπενία και οστεοπόρωση

Παρούσα Νόσος

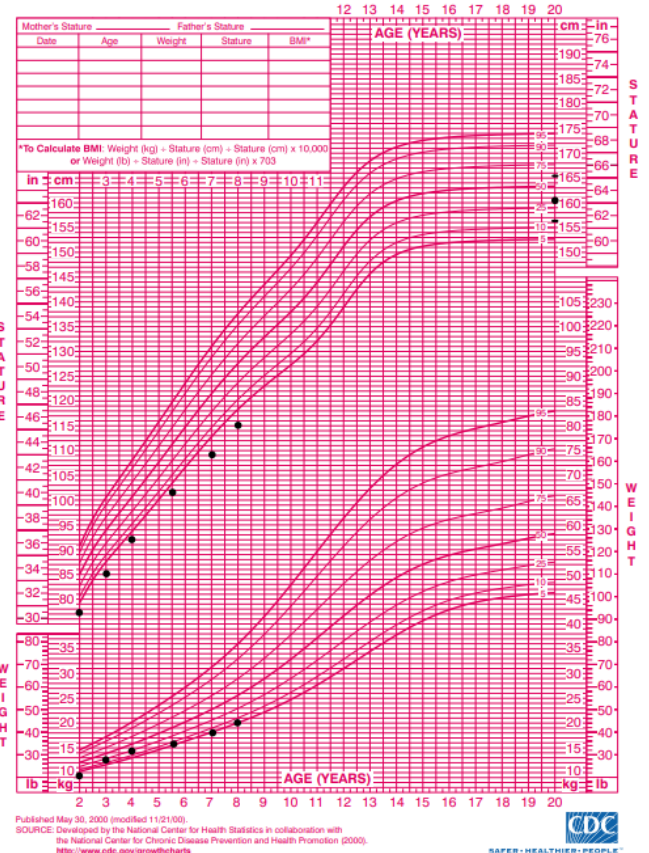
- θήλυ ασθενής 8 ετών
- αμφοτερόπλευρη ανάπτυξη μαστών από ενός μηνός

Ατομικό Αναμνηστικό

- IVF, 1η κύηση, Ιτόκος, καισαρική τομή

σε ηλικία κύησης 37 εβδομάδων λόγω IUGR

- σωματομετρικά στοιχεία γέννησης: ΒΓ:2390g, ΜΣ:47cm, ΠΚ:32.3cm
- 10ημερη νοσηλεία σε ΜΕΝ λόγω συνδρόμου νεογνικής αναπνευστικής δυσχέρειας



- συγγενής πνευμονική στένωση

- ΔΑΦ

Οικογενειακό Αναμνηστικό

- πατέρας, 42 ετών: ελεύθερο
- μητέρα, 57 ετών: παχυσαρκία, ΑΥ, ΔΛΔ, υποθυρεοειδισμός

Κλινική Έξέταση

- σωματομετρικά στοιχεία:
ΒΣ: 19.5Kg (-1.91SD), ΥΣ: 115cm (-2.33SD), ΔΜΣ: 14.2Kg/m² (-0.67SD)
- μεσογονεϊκό ανάστημα: 160.8cm
- sitting height: 66.7cm
- arm span: 107cm
- ιδιάζον προσωπείο: ευρύ μέτωπο, επικανθικές πτυχές, επίπεδη ρινική γέφυρα, επιμήκεις φίλτρο, χαμηλή πρόσφυση ωτών, μακροστομία, αραιοδοντία, μικρογναθία
- ολοσυστολικό φύσημα (4/6)
- σταδιοποίηση κατά Tanner: A1 (αμφοτερόπλευρα), B2 (αμφοτερόπλευρα), P1

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Διάγνωση	Θεραπευτική αντιμετώπιση
Πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός	από του στόματος χορήγηση λεβοθυροξίνης
Κεντρική πρόωμη ήβη	ενδομυϊκή χορήγηση αγωνιστή GnRH

Διαγνωστική Διερεύνηση

- Εργαστηριακός έλεγχος
 - βιοχημικός έλεγχος: χωρίς παθολογικά ευρήματα
 - γλυκαιμικός έλεγχος: χωρίς παθολογικά ευρήματα
 - έλεγχος κοιλιοκάκης: αρνητικός
 - έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας: TSH:5.23μU/mL, fT4:1.15ng/dL, aTPO Abs (-), aTg Abs (-)
 - έλεγχος οστικών δεικτών: χωρίς παθολογικά ευρήματα
 - ορμονολογικός έλεγχος: IGF-1:164ng/mL, FSH:3.52mIU/mL, LH:0.231mIU/mL, E2:25.7pg/mLprolactin:8.57ng/mL
 - δοκιμασία διέγερσης με ενδοφλέβια χορήγηση ανάλογου LHRH

LHRH test	LH (mIU/mL)	FSH (mIU/mL)	LH:FSH
0 min	0.399	2.41	<1
30 min	11.10	7.88	>1
60 min	9.42	8.72	>1

- Απεικονιστικός έλεγχος
 - υπερηχογράφημα θυρεοειδούς αδένα: χωρίς παθολογικά ευρήματα
 - υπερηχογράφημα άνω-κάτω κοιλίας: χωρίς παθολογικά ευρήματα
 - μαγνητική τομογραφία υποθαλάμου-υπόφυσης με σκιαγραφικό: χωρίς παθολογικά ευρήματα
 - οστική ηλικία: ~6.5 ετών



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

- γενετικοί και επιγενετικοί τροποποιητές
 - ημιέλλειψη της χρωμοσωμικής περιοχής 7q11.23
 - δοσοεξαρτώμενη γονιδιακή δράση
 - απορρύθμιση και επακόλουθη υπερέκφραση του γονιδίου STAG3L2,
 - διαταραχή της κυτταρικής μείωσης μέσω απορρύθμισης του γονιδίου STAG3.
- ευρύτερη «συνδρομική προδιάθεση» με έναρξη της ήβης συνήθως ένα έως δύο έτη νωρίτερα σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό

Θεραπεία με αγωνιστή GnRH:

- καθυστέρηση εξέλιξης της ήβης
 - επίδραση στην ανάπτυξη και στην υγεία των οστών
 - επιβράδυνση οστικής ωρίμανσης
 - βελτίωση τελικού αναστήματος
 - βελτίωση οστικής πυκνότητας
 - μείωση βιοψυχοκοινωνικών επιπλοκών
 - αυξημένος κίνδυνος θυματοποίησης, σεξουαλικής κακοποίησης ή ακατάλληλων σεξουαλικών επαφών
 - δυσκολίες στη διαχείριση της εμμηνορρυσιακής υγιεινής



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Güven, A., 2017. Seven cases with Williams-Beuren syndrome: endocrine evaluation and long-term follow-up. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 30. <https://doi.org/10.1515/jpem-2016-0039>
- Honjo, R.S., Monteleone, V.F., Aiello, V.D., Wagenfuhr, J., Issa, V.S., Pomerantzeff, P.M.A., Furusawa, E.A., Zano, E.A., Kulikowski, L.D., Bertola, D.R., Kim, C.A., 2022. CARDIOVASCULAR FINDINGS IN WILLIAMS-BEUREN SYNDROME : Experience of a single center with 127 cases. American J of Med Genetics Pt A 188, 676–682. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62542>
- Kozel, B.A., Barak, B., Kim, C.A., Mervis, C.B., Osborne, L.R., Porter, M., Pober, B.R., 2022. Williams syndrome.
- Levy-Shraga, Y., Gotthelf, D., Pinchevski-Kadir, S., Katz, U., Modan-Moses, D., 2018. Endocrine manifestations in children with Williams–Beuren syndrome. Acta Paediatrica 107, 678–684. <https://doi.org/10.1111/apa.14198>
- Matisoff, A.J., Olivieri, L., Schwartz, J.M., Deutsch, N., 2015. Risk assessment and anesthetic management of patients with Williams syndrome: a comprehensive review. Pediatric Anesthesia 25, 1207–1215. <https://doi.org/10.1111/pan.12775>
- Partsch, C.-J., Japing, I., Siebert, R., Gosch, A., Wessel, A., Sippell, W.G., Pankau, R., 2002. Central precocious puberty in girls with Williams syndrome. The Journal of Pediatrics 141, 441–444. <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.127280>
- Pober, B.R., 2010. Williams–Beuren Syndrome. N Engl J Med 362, 239–252. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0903074>
- Poomima, P., Patil, P., Subbareddy, V., Arora, G., 2012. Dentofacial characteristics in William’s syndrome. Contemp Clin Dent 3, 41. <https://doi.org/10.4103/0976-237X.95103>
- Spielmann, S., Partsch, C.J., Gosch, A., Pankau, R., 2015. Treatment of central precocious puberty and early puberty with GnRH analog in girls with Williams-Beuren syndrome. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism 28, 1363–1367. <https://doi.org/10.1515/jpem-2014-0393>
- Stanley, T.L., Leong, A., Pober, B.R., 2021. Growth, body composition, and endocrine issues in Williams syndrome. Current Opinion in Endocrinology, Diabetes & Obesity 28, 64–74. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000588>
- Yuan, S.-M., 2017. Congenital heart defects in Williams syndrome. Turk J Pediatr 59, 225–232. <https://doi.org/10.24953/turkjpeds.2017.03.001>

