

Williams-Beuren Sendromlu Olgularda Endokrin Sorunlar ve Tanısal Farkındalık: Tek Merkez Deneyimi

Endocrine Problems and Diagnostic Awareness in Patients with Williams-Beuren Syndrome: A Single-Center Experience

*Burçe Orman (<https://orcid.org/0000-0002-2737-7815>), *Mehmet İsakoca (<https://orcid.org/0000-0002-8496-4696>),

*Nursel Muratoğlu Şahin (<https://orcid.org/0000-0002-8215-0146>), **Abdullah Sezer (<https://orcid.org/0000-0003-3886-3808>),

*Semra Çetinkaya (<https://orcid.org/0000-0003-3974-2872>)

*Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği Ankara, Türkiye

**Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Genetik, Ankara, Türkiye

Cite this article as: Orman B, İsakoca M, Muratoğlu Şahin N, Sezer A, Çetinkaya S. Endocrine problems and diagnostic awareness in patients with williams-beuren syndrome: a single-center experience. J Curr Pediatr. [Epub Ahead of Print]



Öz

Giriş: Williams-Beuren Sendromu (WBS), 7q11.23 kromozomal delesyonuna bağlı gelişen, karakteristik dismorfik bulgular, kardiyovasküler anomaliler, nörogelişimsel sorunlar ve çeşitli endokrin bozuklukları içeren nadir bir sendromdur. Bu çalışmada WBS tanılı hastaların endokrin sorunları, tanı gecikmeleri ve multidisipliner izlemin önemi değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: 2018-2023 yılları arasında üçüncü basamak bir pediatrik endokrinoloji kliniğinde izlenen 14 WBS tanılı olgu retrospektif olarak incelendi. Demografik veriler, tanı gecikme süreleri, endokrin ve sistem tutulumları değerlendirildi. Kohort endokrinolojiye yönlendirilmiş seçilmiş hastalardan oluştuğundan, bildirilen oranlar prevalans olmayıp serimizdeki görülme oranlarını yansıtmaktadır.

Bulgular: Olguların 6'sı (%42,9) kız, 8'i (%57,1) erkekti. Ortalama doğum ağırlığı $2496,8 \pm 581,4$ gr idi. İlk başvurudan genetik tanıya medyan gecikme süresi 3,6 ay (IQR 1,0-19,0; en düşük-en yüksek 0-167,9 ay) olup 5 hastada (%35,7) WBS tanısı 12 aydan uzun süre akla gelmemişti. Kardiyovasküler anomali 11 olguda (%78,6), hipotiroidi 5 olguda (%35,7), hiperkalsemi 8 olguda (%57,1), boy kısalığı SDS verisi bulunan 8 olgunun 3'ünde, kriptorşidizm erkek hastaların %50'sinde (4/8), nörogelişimsel sorun 13 olguda (%92,9) saptandı. Hastaların yalnızca 1'i (%7,1) ilk başvurusunu endokrinoloji polikliniğine yapmıştı.

Sonuç: WBS'de tanı gecikmesi önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Hiperkalsemi, hipotiroidi ve kriptorşidizm başta olmak üzere endokrin sorunlar erken dönemde tanınip tedavi edilmelidir. Tanının erken konulabilmesi için hastalık farkındalığının artırılması ve multidisipliner yaklaşım önemlidir.

Abstract

Introduction: Williams-Beuren Syndrome (WBS) is a rare chromosomal disorder caused by a 7q11.23 deletion, featuring dysmorphic findings, cardiovascular anomalies, neurodevelopmental problems, and endocrine disorders. This study evaluated endocrine manifestations, diagnostic delays, and the importance of multidisciplinary follow-up.

Materials and Methods: Fourteen WBS patients followed at a tertiary pediatric endocrinology clinic between 2018-2023 were retrospectively analyzed. As the cohort comprised patients referred to endocrinology, the reported rates reflect the frequencies observed in our series rather than population prevalence.

Anahtar kelimeler

Williams-Beuren sendromu, endokrinoloji, hiperkalsemi, hipotiroidi, tanı gecikmesi, multidisipliner

Keywords

Williams-Beuren syndrome, endocrinology, hypercalcemia, hypothyroidism, diagnostic delay, multidisciplinary

Geliş Tarihi/Received : 12.06.2026

Kabul Tarihi/Accepted : 25.08.2026

Epub : 14.09.2026

DOI:10.4274/jcp.2026.49225

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Burçe Orman, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Dr. Sami Ulus Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Endokrinoloji Kliniği Ankara, Türkiye
E-posta: burceayvazoglu@gmail.com



Results: Six patients (42.9%) were female, eight (57.1%) male. Mean birth weight was 2496.8 ± 581.4 g. Median diagnostic delay from first presentation to genetic diagnosis was 3.6 months (range: 0-167.9 months); 5 patients (35.7%) experienced delays exceeding 12 months. Cardiovascular anomalies were found in 11 (78.6%), hypothyroidism in 5 (35.7%), hypercalcemia in 8 (57.1%), short stature in 3 of 8 patients with available height SDS, cryptorchidism in 4/8 males (50%), and neurodevelopmental problems in 13 (92.9%). Only one patient (7.1%) first presented to endocrinology.

Conclusion: Diagnostic delay remains a significant problem in WBS. Endocrine problems, particularly hypercalcemia, hypothyroidism, and cryptorchidism, must be recognized and treated early. Increasing disease awareness for earlier diagnosis and a multidisciplinary approach are important.

Giriş

Williams-Beuren Sendromu (WBS), 7q11.23 bölgesindeki 1,5-1,8 megabazlık bir mikrolelesyondan kaynaklanan, büyük çoğunluğu de novo gelişen, otozomal dominant kalıtım paterni gösteren nadir bir nörolojik bozukluktur. Kız ve erkekleri benzer sıklıkta etkiler; görülme sıklığı canlı doğumda yaklaşık 1/7.500 ile 1/20.000 arasında bildirilmektedir (1). Bu bölgede yer alan, başta ELN (elastin) ve LIMK1 olmak üzere birçok genin kaybı, hastalığın tipik klinik bulgularından sorumlu tutulmaktadır (2).

Hastalığın klinik tablosuna; periorbital dolgunluk, uzun filtrum, geniş ağız ve yıldız şeklinde iris (stellate iris) gibi tipik yüz bulguları, başta supraavülar aort darlığı olmak üzere kardiyovasküler anomaliler, hafif-orta düzeyde bilişsel etkilenme ve çeşitli endokrin sorunlar eşlik etmektedir (3).

Endokrin açıdan WBS; hiperkalsemi, hipotiroidizm,

büyüme geriliği ve kriptorşidizm gibi sorunları içermektedir. Hiperkalsemi, bebeklik döneminde görülen en önemli endokrin sorunlardan biri olup tedavi edilmediğinde nefrokalsinoza, böbrek yetmezliğine ve kardiyak komplikasyonlara yol açabilmektedir (4). Literatürde hipotiroidinin WBS'de genel popülasyona kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmiştir; Selicorni ve ark. 95 hastalık seride %32 hipotiroidi oranı rapor etmiştir (5). Kriptorşidizm ise WBS'li erkeklerin %10-27'sinde bildirilmektedir (6).

WBS tanısı birden fazla sistemi etkileyen klinik bulguları nedeniyle sıklıkla farklı branşlar aracılığıyla konulmakta, bu durum endokrin sorunların geç değerlendirilmesine yol açmaktadır. Bu çalışmada üçüncü basamak bir hastanede izlenen WBS tanılı hastaların endokrin sorunlarını, tanı gecikme sürelerini ve multidisipliner izlemin önemini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Tablo 1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

No	Yaş (yıl)	Cinsiyet	DA (gr)	Tanı yaşı (yıl)	İlk başvuru	Tanısal gecikme (ay)	Tanıya yönlendiren bulgu
1	5,42	K	2250	1,17	Pediyatrik Nöroloji	2,0	Hiperkalsemi
2	14,00	K	2750	14,00	Yenidoğan	167,9	Dismorfik bulgular (geç)
3	3,58	K	3200	1,67	Sosyal Pediyatri	19,0	Kardiyak + dismorfik
4	8,67	E	2430	5,08	Çocuk Cerrahisi	59,5	Konuşma bozukluğu + dismorfik
5	4,67	E	2730	0,92	Yenidoğan	10,9	Kardiyak + dismorfik
6	6,67	E	2950	2,17	Sosyal Pediyatri	1,0	Nöromotor gelişim geriliği + kardiyak
7	10,50	E	3100	2,25	Pediyatrik Kardiyoloji	0,0	Kardiyak patoloji
8	5,33	K	3205	0,17	Pediyatrik Endokrinoloji	1,5	Kardiyak + dismorfik
9	5,67	E	2000	1,08	Genel Pediyatri	0,0	Dismorfik yüz + pulmoner stenoz
10	3,17	K	2070	0,42	Yenidoğan	4,2	Kardiyak patoloji
11	3,50	K	2550	1,92	Yenidoğan	22,0	Dismorfik bulgular
12	8,25	E	2620	1,75	Pediyatrik Kardiyoloji	14,5	Kardiyak patoloji
13	4,50	E	2000	1,00	Pediyatrik Nöroloji	0,0	Dismorfik bulgular
14	8,25	E	1100	3,33	Çocuk Cerrahisi	3,0	Boy kısalığı + kriptorşidizm

K: Kız; E: Erkek; DA: Doğum ağırlığı

Gereç Ve Yöntem

Hasta Seçimi

Bu retrospektif kesitsel çalışmaya, 2018-2023 yılları arasında üçüncü basamak bir hastanenin Çocuk Endokrinolojisi polikliniğinde izlenen ve moleküler yöntemlerle (floresan in situ hibridizasyon [FISH], dizi karşılaştırmalı genomik hibridizasyon [array-CGH] veya mikrodizin analizi) WBS tanısı doğrulanmış 14 hasta dahil edildi. Bu retrospektif çalışma için hastanemizden 2023 karar numaralı, 07.03.2023 tarihli onay alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütüldü.

Veri Toplama

Demografik özellikler, doğum haftası, doğum ağırlığı, genetik tanı yöntemi ve yaşı, ilk başvuru bölümü, tanı gecikme süresi (ilk başvurudan genetik tanıya kadar geçen süre, ay cinsinden), antropometrik ölçümler, kardiyovasküler değerlendirme, endokrin bulgular ve nörogelişimsel değerlendirme sonuçları kaydedildi. Nörogelişimsel sorunlar standart nöropsikometrik testlerle (ör. Denver, WISC) değil, dosya kayıtlarındaki klinik değerlendirmelere dayanılarak belirlendi. Ayrıca glukoz metabolizması tetkikleri, pubertal değerlendirme (Tanner evrelemesi), tiroid ultrasonografisi ve böbrek ultrasonografisi sonuçları kaydedildi; kalsiyum düzeyleri yaşa özgü pediatrik referans aralıklarına göre değerlendirildi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS 26.0 programı kullanıldı. Kategorik veriler frekans ve yüzde ile; sürekli değişkenler ise dağılım özelliğine göre ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (çeyreklerarası aralık [IQR]) biçiminde özetlendi. Küçük örneklem ($n=14$) nedeniyle oranlar geniş güven aralıkları taşıdığından temkinli yorumlanmalı; gerekli görülen oranlar için %95 güven aralığı hesaplandı. Eksik veri bulunan değişkenlerde analizler yalnızca verisi mevcut olgular üzerinden yapılmış ve her değişken için değerlendirilebilen olgu sayısı ayrıca belirtilmiştir.

Bulgular

Demografik Özellikler

Çalışmaya 14 hasta dahil edildi (6 kız, 8 erkek; K/E: 0,75). Başvuru yaşı 3,17 ile 14,00 yıl arasındaydı. Ortalama doğum haftası $38,8 \pm 2,3$ (33-42) olup 1 olgu (%7,1; gebelik yaşı 33 hafta) pretermdi. Ortalama doğum ağırlığı $2496,8 \pm 581,4$ gr

(1100-3205 gr) olup, en düşük doğum ağırlığına sahip olgu (Olgu 14; 1100 g) bu preterm olguydu. Hastaların bireysel özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

Tanı Gecikme Süreleri

İlk sağlık başvurusundan moleküler genetik tanıya kadar medyan gecikme süresi 3,6 ay (IQR 1,0-19,0; en düşük-en yüksek 0-167,9 ay) idi. Beş hastada (%35,7) WBS tanısı 12 aydan, 2 hastada (%14,3) ise 24 aydan uzun süre akla gelmemişti. En uzun tanı gecikmesi 1 hastada 167,9 ay (yaklaşık 14 yıl) olarak saptandı; bu hastada ergenlik dönemine kadar WBS ile uyumlu dismorfik bulgular ve sistem tutulumları göz ardı edilmişti. Tanıya yönlendiren en sık klinik bulgular kardiyak anomali ($n=6$), dismorfik yüz görünümü ($n=5$) ve nörogelişimsel gecikme ($n=3$) idi. Tanı gecikme sürelerine ilişkin veriler Tablo 1'de sunulmuştur.

İlk Başvuru Bölümü

Hastaların yalnızca 1'i (%7,1) doğrudan endokrinoloji polikliniğine başvurmuştu. Diğer hastalar yenidoğan ($n=4$, %28,6), sosyal pediatri ($n=2$, %14,3), pediatrik kardiyoloji ($n=2$, %14,3), pediatrik nöroloji ($n=2$, %14,3), çocuk cerrahisi ($n=2$, %14,3) ve genel pediatri ($n=1$, %7,1) polikliniğine ilk başvurularını yapmıştı.

Kardiyovasküler Bulgular

Kardiyovasküler anomali 11 hastada (%78,6) saptandı. En sık periferik ve/veya valvüler pulmoner stenoz ($n=8$, %57,1) görüldü. Aort patolojisi 4 hastada (%28,6; supravavüler aort darlığı, aort shelf dokusu, hafif aort stenozu, biküspit aort kapağı) mevcuttu. Diğer bulgular: atriyal septal defekt (ASD; $n=1$), ventriküler septal defekt (VSD; $n=1$), patent foramen ovale (PFO; $n=2$), mitral valv prolapsusu (MVP; $n=1$) idi.

Endokrin Bulgular

Boy standart deviasyon skoru (SDS) verisi bulunan 8 hastada SDS -1,20 ile -3,93 arasında değişmekte olup, bu hastaların 3'ünde (%37,5) boy kısalığı (boy SDS < -2) saptandı. Kriptorşidizm erkek hastaların 4'ünde (%50) mevcuttu; tüm hastalarda orşidopeksi uygulandı. Bir hastada prematür telarş saptandı. Tanner evrelemesiyle yapılan pubertal değerlendirmede bu olgu dışında pubertal anomali izlenmedi. Hipotiroidi 5 hastada (%35,7; dishormonogenez 1, santral 1, diğer 3) saptandı; tüm hastalarda yenidoğan taraması veya erken neonatal dönemde tanı konulmuş ve levotiroksin tedavisi başlanmıştı. Tiroid ultrasonografisinde hipotiroidili olgularda tiroid hipoplazisi saptandı; ultrasonografide hipoplazi görüldüğünden tiroid

Tablo 2. Sistem tutulumlarının dağılımı (n=14)

Sistem/Bulgu	n (%)
Kardiyovasküler	
Herhangi bir KV anomali	11 (78,6)
Pulmoner stenoz	8 (57,1)
Aort patolojisi	4 (28,6)
Endokrin	
Boy kısalığı (SDS <-2; n=8)	3 (37,5)
Kriptorşidizm (erkeklerde, n=8)	4 (50,0)
Hipotiroidi (subklinik dahil)	5 (35,7)
Hiperkalsemi (Ca >10,5 mg/dL)	8 (57,1)
Nörogelişimsel	
Herhangi bir nörogelişimsel sorun	13 (92,9)
NMG/zihinsel yetersizlik	11 (78,6)
Yürüme gecikmesi	7 (50,0)
Mikrosefali	5 (35,7)
Gastrointestinal	
Malnütrisyon	4 (28,6)
Genitoüriner	
Nefrokalsinoz	1 (7,1)
Ektopik böbrek	1 (7,1)
KV: Kardiyovasküler; NMG: Nöromotor gelişim geriliği; SDS: Standart deviasyon skoru	

sintigrafisine gerek duyulmadı. Santral hipotiroidi düşünülen olguda tiroid ultrasonografisi normaldi. Hiperkalsemi (Ca >10,5 mg/dL) 8 hastada (%57,1; Ca: 10,6-15,1 mg/dL) görüldü. Bir hastada ağır hiperkalsemi (Ca: 15,1 mg/dL, parathormon (PTH) <2,5 pg/mL, 1,25(OH)2D: 41,2 pg/mL) medüller nefrokalsinoza yol açmıştı. Hiperkalseminin saptanma yaşı, veri bulunan 7 hastada süt çocukluğu-erken çocukluk dönemine denk gelmekte olup medyan 18 ay (dağılım 10-33 ay) idi. Hiperkalsemi tüm olgularda geçici seyretti ve medüller nefrokalsinoz saptanan olgu dışında hiperkalsemik hastaların böbrek ultrasonografileri normaldi. Bir hastada hipofosfatemi saptandı. Hastaların rutin glukoz metabolizması tetkiklerinde anormallik saptanmadı.

Diğer Sistem Bulguları

Nörogelişimsel sorun 13 hastada (%92,9) görüldü: nöromotor gelişim geriliği (NMG)/zihinsel yetersizlik (n=11, %78,6), yürüme gecikmesi (n=7, %50), mikrosefali (n=5, %35,7), konuşma bozukluğu (n=2), atipik otizm/yaygın gelişimsel bozukluk (YGB) (n=1). WBS'nin karakteristik hipersosyal davranışsal fenotipi göz önüne alındığında, bir olgudaki atipik otizm birlikteliği ayrıntılı gelişimsel

değerlendirme gerektiren bir bulgudur. Malnütrisyon 4 hastada (%28,6), genitoüriner sistem tutulumu ise 6 hastada (%42,9) saptandı. Genitoüriner bulgular; nefrokalsinoz (n=1; %7,1), ektopik böbrek (n=1; %7,1) ve kriptorşidizm (n=4; %28,6) şeklindeydi. Sistem tutulumlarının dağılımı Tablo 2'de özetlenmiştir.

Tartışma

Bu çalışmada WBS tanılı 14 olguluk serimizde üç bulgu öne çıkmıştır: hastaların çoğunda ilk başvuruda WBS tanısının akla gelmediği ve tanının sıklıkla başka bir sistem bulgusu üzerinden konulduğu; hiperkalsemi, hipotiroidi, boy kısalığı ve kriptorşidizm gibi endokrin sorunların sık görüldüğü; hastaların yalnızca küçük bir bölümünün doğrudan endokrinolojiye başvurduğu görülmüştür. Bu bulgular, WBS'de tanıya ulaşmanın tek bir uzmanlık alanına değil farklı branşların ortak farkındalığına bağlı olduğunu ve endokrin bulguların tanı için önemli bir ipucu olabileceğini düşündürmektedir.

Tanı gecikme süresi serimizde medyan 3,6 ay olmakla birlikte, dağılım son derece geniştir (IQR 1,0-19,0 ay; en düşük-en yüksek 0-167,9 ay). Beş olguda (%35,7) WBS tanısı 12 aydan uzun süre akla gelmemiş; bir olguda tanı ergenlik dönemine (167,9 ay) kadar konulamamıştır. Bu durum, WBS'nin dismorfik bulgularının özgün olmaması, hastalığın farkındalığının düşüklüğü ve genetik testlere erişimin kısıtlı olmasına bağlanabilir. Tanı gecikmesi WBS'de sık karşılaşılan bir sorundur; bu durum hastalık farkındalığının artırılmasının önemini göstermektedir.

Kardiyovasküler tutulum serimizde %78,6 oranında görülmüş olup literatürle uyumludur (bildirim oranı %50-85) (3). En sık pulmoner stenoz saptanmış; WBS'nin en karakteristik ve ayırt edici kardiyovasküler bulgusu olan supravavüler aort darlığı yalnızca 1 hastada görülmüştür. Bu bulgu, WBS'de kardiyovasküler tablonun geniş bir spektruma yayıldığını ve pulmoner stenozun da göz ardı edilmemesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

WBS'de büyüme geriliği hastalığın sık görülen bileşenlerinden biridir; prenatal başlangıçlı büyüme kısıtlılığı ve postnatal dönemde devam eden boy kısalığı bildirilmektedir. Serimizde boy SDS verisi bulunan 8 hastanın 3'ünde boy kısalığı (boy SDS < -2) saptanmıştır. WBS'li çocuklarda erişkin boy genellikle topluma göre daha kısa seyretmekte olup, büyümenin değerlendirilmesinde sendroma özgü büyüme eğrilerinin kullanılması önerilmektedir. Bu nedenle bu hastaların düzenli oksolojik değerlendirmeye alınması ve büyümenin sendroma özgü persentillere göre izlenmesi önem taşımaktadır (1,6,7,8).

WBS'li çocuklarda endokrin sorunları değerlendiren güncel serilerde de büyüme geriliği, tiroid işlev bozukluğu ve kalsiyum metabolizması bozuklukları başlıca bulgular olarak öne çıkmaktadır (9,10).

Kriptorşidizm, literatürde WBS'li erkeklerin %10-27'sinde bildirilmesine karşın serimizde %50 oranında saptanmıştır (6). Bu yüksek oran, endokrin polikliniğe yönlendirilen hastaların seçilmiş bir grup olmasını yansıtır olabilir. Tüm hastalarda cerrahi tedavi (orşidopeksi) uygulanmış olup bu bulgu, erkek WBS hastalarında rutin ve erken testis muayenesinin önemini desteklemektedir.

WBS'nin klasik tiroid fenotipi, tiroid hipoplazisi zemininde gelişen, çoğunlukla subklinik seyreden ve zaman içinde ortaya çıkabilen hipotiroididir; yenidoğan taramasında saptanan gerçek konjenital hipotiroidi (disgenezi/agenesi) WBS için tipik bir bulgu değildir. Serimizde tiroid işlev bozukluğu 5 hastada (%35,7) saptanmış olmakla birlikte, bu oran WBS'de gerçek bir sıklık ölçütü olarak yorumlanmamalıdır: olguların tamamına yenidoğan taraması veya erken neonatal dönemde tanı konmuş olması, hastaların büyük olasılıkla anormal tiroid fonksiyon testleri nedeniyle endokrinolojiye yönlendirilip sonradan WBS tanısı almış olabileceğini düşündürmekte ve bu durum tiroid işlev bozukluğu oranını yapay olarak yükseltmektedir. Nitekim Selicorni ve ark.'nın (5) bildirdiği %32'lik oran subklinik hipotiroidi/tiroid anomalisi oranını yansıtmakta olup gerçek konjenital hipotiroidi ile aynı kategoride değildir; Stagi ve ark. (11) da WBS'de %15 subklinik ve %10 aşikâr hipotiroidi bildirmiştir. WBS'li olgularda tiroid hemiagenezisi gibi morfolojik anomaliler ve subklinik tiroid disfonksiyonu da tanımlanmıştır (12). Serimizde tiroid ultrasonografisinde hipotiroidili olgularda tiroid hipoplazisi saptanması, WBS'nin hipoplazi zemininde gelişen tiroid fenotipiyle uyumludur; ultrasonografide hipoplazi görüldüğünden tiroid sintigrafisine gerek duyulmamıştır. Santral hipotiroidi düşünülen olguda ise dosya kayıtlarında tiroid ultrasonografisi normal olup TSH baskılı ve sT4 düşük olduğu notu mevcuttu; ayrıntılı hormonal değerler retrospektif kayıtlarda bulunmadığından sonuçlara ulaşamadı.

Hiperkalsemi serimizde %57,1 oranında saptanmış olup literatürde bildirilen %15-50 oranının üzerindedir (6). Bu yüksek oran, yüksek riskli bir grubun (endokrin polikliniğe yönlendirilen) değerlendirilmesinden kaynaklanıyor olabilir. Bir hastamızda ağır hiperkalsemi (Ca: 15,1 mg/dL) medüller nefrokalsinoza yol açmıştır. WBS'de hiperkalseminin patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olup; D vitaminine/kalsitriole artmış duyarlılık, kalsitonin sekresyonunda bozukluk ve artmış intestinal kalsiyum

emilimi gibi mekanizmalar öne sürülmüştür (3,6). Bu hastalarda hiperkalsemi nedeniyle PTH baskılıdır. Ağır ve dirençli hiperkalsemi olgularında intravenöz pamidronat gibi bifosfonatların etkili olduğu bildirilmiştir (4). WBS hiperkalsemisi tipik olarak süt çocukluğunda ortaya çıkar ve çoğunlukla kendiliğinden düzelir; serimizde de hiperkalsemi süt çocukluğu-erken çocukluk döneminde (medyan 18 ay) saptanmış ve tüm olgularda geçici seyretmiştir; bu bulgu, WBS hiperkalseminin süt çocukluğunda görülüp kendiliğinden düzelen doğal seyriyle uyumludur. Kalsiyum düzeyleri yaşa özgü pediatrik referans aralıklarına göre değerlendirilmiştir (süt çocuğunda üst sınır daha yüksektir). Klinik yönetimde WBS'li hastalarda D vitamini takviyesinden ve yüksek kalsiyum alımından kaçınılması, hiperkalsemik olguların ise böbrek ultrasonografisiyle nefrokalsinoz açısından izlenmesi temel ilkelerdir. WBS'de bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet riski artmış olmakla birlikte, serimizdeki olgularda glukoz metabolizması normaldi; bu durum, hasta yaşlarının görece küçük olmasıyla ilişkili olabilir (13).

Serimizin en önemli bulgularından biri, hastaların yalnızca %7,1'inin ilk başvurusunu endokrinoloji polikliniğine yapmış olmasıdır. Bu durum, WBS'nin endokrin sorunlarının genellikle tanıdan sonra ve diğer branşların yönlendirmesiyle değerlendirildiğini göstermektedir. Dismorfik yüz görünümü, kardiyovasküler anomali, nörogelişimsel gerilik veya açıklanamayan hiperkalsemi gibi bulgularla karşılaşan genel pediatriklerin WBS tanısını akılda tutması ve hastayı erken dönemde uygun değerlendirmeye yönlendirmesi önemlidir. WBS tanısı alan her hastanın sistematik endokrinolojik değerlendirmeye alınması ve multidisipliner izlem protokolüne dahil edilmesi gerekmektedir (13).

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Retrospektif tasarım, tek merkez deneyimi ve az sayıda olgu (n=14) çalışmanın başlıca kısıtlılıklarıdır. Çalışma grubunun endokrin polikliniğine yönlendirilen hastalardan oluşması, endokrin bulgu sıklıklarının genel WBS popülasyonuna göre daha yüksek saptanmasına katkıda bulunmuş olabilir. Ayrıca boy kısalığı, WBS'ye özgü büyüme eğrileri yerine genel popülasyon referanslarına göre (boy SDS < -2) tanımlanmıştır; WBS'de kısa boy sendromunun yapısal bir bileşeni olduğundan bu yaklaşım, sendromik kısa boyu patolojik kısa boyla karıştırarak oranı yapay olarak yükseltmiş olabilir. Boy SDS verisinin yalnızca 8/14 olguda bulunması önemli bir veri kaybıdır. Büyüme hormonu eksen (IGF-1, gerektiğinde uyarı testi), kemik yaşı ve hedef boy (anne-baba ortalaması) değerlendirmeleri retrospektif tasarım nedeniyle yapılamamıştır; bu eksiklikler bulguların yorumlanmasında

göz önünde bulundurulmalıdır. WBS'li hastalarda endokrin bozuklukların sıklığını, doğal seyrini ve uzun dönem sonuçlarını netleştirmek, ayrıca tanı gecikmesini azaltacak izlem stratejileri geliştirmek için daha geniş örneklemli, prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

WBS'de endokrin sorunlar sık görülmekte ve birden fazla sistemi etkilemektedir. Tanı gecikmesi önemli bir sorun olmaya devam etmekte; bu durum tedavi edilebilir komplikasyonların (nefrokalsinoz, büyüme geriliği) gelişmesine zemin hazırlamaktadır. Hiperkalsemi, hipotiroidi, büyüme geriliği ve kriptorşidizm erken dönemde tanınıp tedavi edilmesi gereken öncelikli endokrin sorunlardır. WBS tanısı alan tüm hastaların pediatrik endokrinoloji tarafından değerlendirilmesi ve multidisipliner izlem yapılması gereklidir.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu retrospektif çalışma için hastanemizden 2023 karar numaralı, 07.03.2023 tarihli onay alındı. Çalışma Helsinki Deklarasyonu ilkelerine uygun olarak yürütülmüştür.

Teşekkür

Hastaların tanı ve takip süreçlerine katkılarından dolayı Dr. Naz Güleray Lafcı, Dr. Nur Berna Çelik Ertaş, Dr. Nilay Görkem Erdoğan, Dr. Senem Esen, Dr. Hasan Arı, Dr. Elif Tuğçe Tunca Küçükali, Dr. Agah Akın, Dr. Zülal Özdemir Uslu ve Dr. Abdullatif Bakır'a teşekkür ederiz.

Dipnot

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Morris CA. Williams syndrome. 1999 Apr 9 [Updated 2023 Apr 13]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
2. Osborne LR. Williams-Beuren syndrome: unraveling the mysteries of a microdeletion disorder. Mol Genet Metab. 1999;67.
3. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. N Engl J Med. 2010;362:239-52.
4. Cagle AP, Waguespack SG, Buckingham BA, Shankar RR, DiMeglio LA. Severe infantile hypercalcemia associated with Williams syndrome successfully treated with intravenously administered pamidronate. Pediatrics. 2004;114:1091-5.
5. Selicorni A, Fraton A, Pavesi MA, Bottigelli M, Arnaboldi E, Milani D. Thyroid anomalies in Williams syndrome: investigation of 95 patients. Am J Med Genet A. 2006;140:1098-1101.
6. Kozel BA, Barak B, Kim CA, Mervis CB, Osborne LR, Porter M, et al. Williams syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2021;7:42.
7. Stanley TL, Leong A, Pober BR. Growth, body composition, and endocrine issues in Williams syndrome. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2021;28:64-74.
8. de Sousa Lima Strafacci A, Fernandes Camargo J, Bertapelli F, Guerra Júnior G. Growth assessment in children with Williams-Beuren syndrome: a systematic review. J Appl Genet. 2020;61:205-12.
9. Güven A. Seven cases with Williams-Beuren syndrome: endocrine evaluation and long-term follow-up. J Pediatr Endocrinol Metab. 2017;30:159-65.
10. Kim YM, Cho JH, Kang E, Kim GH, Seo EJ, Lee BH, et al. Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome. Ann Pediatr Endocrinol Metab. 2016;21:15-20.
11. Stagi S, Bindi G, Neri AS, Lapi E, Losi S, Jenuso R, et al. Thyroid function and morphology in patients affected by Williams syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 2005;63:456-60.
12. Cammareri V, Vignati G, Nocera G, Beck-Peccoz P, Persani L. Thyroid hemiagenesis and elevated thyrotropin levels in a child with Williams syndrome. Am J Med Genet. 1999;85:491-4.
13. Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, Young E, Bregman J, Insogna K, et al. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. Am J Med Genet A. 2004;131:255-64.