

Williams–Beuren-szindróma (Williams-szindróma)

Miklós Györgyi dr.¹ ■ Fekete György dr.² ■ Haltrich Irén dr.²
Tóth Miklós dr.³ ■ Reismann Péter dr.³

¹Surrey and Sussex NHS Trust, Redhill, Egyesült Királyság
Simmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, ²II. Gyermekgyógyászati Klinika,
³II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A Williams–Beuren-szindróma minden etnikumban és nemben azonos gyakorisággal előforduló veleszületett genetikai betegség. Felismerése a mentális retardáció okának tisztázásán kívül azért is fontos, mert cardiovascularis, endokrinológiai, pszichiátriai, urológiai és egyéb betegségek bármely életkorban történő megjelenését okozhatja. A közlemény egy középkorú nő esetét mutatja be, akit gastroenterológiai kórkép miatt hospitalizáltak. Klinikai észlelése során a típusos megjelenés, mentális retardáció, viselkedésmintázata alapján felmerült a Williams-szindróma gyanúja, amelyet később igazolni sikerült. Tudomásunk szerint ez a nőbeteg most Magyarországon a legidősebb, igazolt Williams-szindrómával élő páciens.

Orv Hetil. 2017; 158(47): 1883–1888.

Kulcsszavak: Williams–Beuren-szindróma, mentális retardáció, genetikai vizsgálat

Williams–Beuren syndrome (Williams syndrome)

Case report

Williams syndrome is a rare genetic disorder, that occurs equally in all ethnic groups and both sexes. The diagnosis might be missed during childhood in mild cases. However, establishing the diagnosis is important, not only to find the cause of intellectual disability but to look for cardiovascular, endocrine, psychiatry, urology and other conditions, which can occur at any age in the patients' lifetime. This case report presents the story of 47-year-old woman, who was admitted with haematemesis. During her stay on the ward, in the light of the distinctive facial features, mental retardation, and social behaviour patterns, the possibility of Williams syndrome emerged. Later, the diagnosis was confirmed by genetic analysis. This female is the oldest living patient with Williams syndrome in Hungary.

Keywords: Williams syndrome, mental retardation, genetic analysis

Miklós Gy, Fekete Gy, Haltrich I, Tóth M, Reismann P. [Williams–Beuren syndrome (Williams syndrome). Case report]. Orv Hetil. 2017; 158(47): 1883–1888.

(Beérkezett: 2017. augusztus 20.; elfogadva: 2017. szeptember 21.)

Rövidítések

ATF2IRD1 = TFII-1 transzkripciós család; ELN = elasztin; FISH = fluoreszcens *in situ* hibridizáció; GTF1I = general transcription factor 1; GTF2IRD1 = general transcription factor II-I repeat domain-containing protein 1; LIMK1 = LIM domain kinase 1; NCF1 = neutrophil cytosolic factor 1; PPS = perifériás pulmonalis stenosis; SVAS = supraaortalis aortaste-nosis; WBSCR = Williams–Beuren syndrome chromosome region; WS = Williams-szindróma

Esetismertetés

Egy 47 éves nőbeteg került felvételre a Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika Endokrinológiai Osztályára vérhányás iránydiagnózissal. A felső emésztőrendszer endoszkópos vizsgálata refluxbetegséget és gyomoreróziókat igazolt, tüneteit savgátló és bevonószert alkalmazásával kezelték. Osztályos észlelése során feltűnt nagyfokú dysmorfhiás



1. ábra | A WS-re jellemző facialis dysmorfhiás jelek felnőtt betegnél

külleme, főleg a vastag alsó ajak, nyitott szájtartása, kicsi álla, hosszú filtruma, duzzadt szemei, széles orrgyöke és strabismusa (1. ábra), rendellenes fogazata (a fogak közötti szélesebb résekkel), mély hangja. Alacsony termetéhez lecsapott vállak, hosszú nyak, vastag lábak, nagyfokú ágyéki lordosis társult (2. ábra). A feltűnő fizikai eltérések túl egyértelműen észlelhető volt az alacsony intellektuális státusza. Az osztályon önellátásában szülei vagy szakszemélyzet segítségével szorult. A mindennapi életben való nehéz tájékozódásának egyik mutatója volt, hogy a belgyógyászati osztály orvosait gyermekorvosoknak hitte. Az osztályos ellátás alatt egyrésztől végig észlelhető volt idegessége és feszültsége, ugyanakkor feltűnően barátságos és beszédes volt a nővérekkel és a többi beteggel.

Édesanyjától származó heteroanamnézis alapján születési anamnézisében a jelentős túlhordást (42. hét) követő alacsony születési súlya érdemel említést (2000 g). Súlyelmaradása és etetési nehézségek miatt születését követően öt hétig neonatológiai osztályos ellátásra szorult, ahol enterális táplálását beállították. Soha nem volt szoptatható, de üvegből, a lefejt anyatejjel táplálható volt. Korai pszichomotoros fejlődése közel átlagosan alakult: 16 hónaposan biztosan járt, 14 hónaposan szavakat mondott, 18 hónaposan folyékonyan beszélt, 18 hónaposan szobatiszta lett. Szülei elmondása szerint csak iskolás korában vált nyilvánvalóvá, hogy más, mint a többi gyerek, nem tudott a tanulásban lépést tartani a vele egykorú osztálytársaival. Kiegészítő iskolába került, de itt sem tudott a követelményeknek megfelelni, ezért foglalkoztatóintézetbe írták be. Főleg matematikából volt nagyon gyenge a teljesítménye, viszont verseket és nyelveket feltűnően gyorsan tanult. A telarche hatéves korában kezdődött, a menarche 8,5 évesen jelent meg, és a menopausa 45 évesen következett be.

Közelebbi anamnézisében a 2014-ben történt appendectomiáműtét kapcsán altatáskor szívmegeállás szerepel, amely újraélesztést tett szükségessé. A műtét után kialakult hasfali sérvét 2015-ben újra kellett műteni.

A családi anamnézisben jelentős betegség nem szerepel. A nőbetegnek még egy egészséges férfi testvére és egy férfi féltestvére van.



2. ábra | Felnőtt WS-beteg abnormalis testtartása



3. ábra | A WS-betegnél jellemző csillag alakú, csipkézett írisz



4. ábra | Felnőtt WS-beteg jellegzetes fogazata

A jellegzetes dysmorfhiás eltérések és a szintén jellegzetes személyiségbeli és kognitív vonások miatt felmerült a Williams-szindróma lehetősége. Ezért kiegészítő laboratóriumi vizsgálatok, EKG- és echokardiográfia-vizsgálat készült. Ritmuszavart vagy szív-aorta morfológiai eltérést a kardiológiai vizsgálatok nem igazoltak. A beteg vérnyomása normális tartományban volt. Cukorbetegség vizsgálat praediabetest mutatott, metforminkezelés indult. Genetikai konzultáció (Simmelweis Egyetem,

Általános Orvostudományi Kar, II. Gyermekgyógyászati Klinika) keretén belül megtörtént a beteg fluoreszcens *in situ* hibridizációs (FISH-) módszerrel kiegészített citogenetikai vizsgálata. Ez valamennyi értékelt osztódásban a Williams-szindróma kritikus régiójának, az ELN-génnek a deletióját azonosította az egyik 7-es kromoszómán, amely a Williams-szindrómának megfelelő elváltozás. Így, tudomásunk szerint, jelenleg hazánkban 47 évesen ő a legidősebb ismert Williams-szindrómás beteg.

Megbeszélés

A Williams-szindróma fenotípusa változó, egyetlen tulajdonság vagy eltérés megléte sem kritérium a diagnózis felállításához. A betegek tünetei és lehetséges betegségei, illetve azok súlyossága oly szerteágazóak, hogy számos szakorvos rendelésén megjelenhetnek. A jellegzetes elváltozások egyes betegekben enyhék és nem egyértelműek, vagy nem jelentkeznek a korai életszakaszban, így elkerülhetik a gyermekorvosok figyelmét, ami a diagnózis elmaradásához vezethet. Incidenciája körülbelül 1:10 000 [1], azaz hazánkban évente 9–10 gyermek születik ezzel a rendellenességgel.

Genetikai jellegzetességek

A Williams-szindróma autoszomális domináns öröklésmenetet mutató géndeletiós szindróma, amely több egymás mellett lévő gén elvesztésével multisisztémás betegséget okoz [2]. Bár a penetrancia 100%-os, a fenotípus expressziója változó. A 7. kromoszóma kritikus „Williams-Beuren syndrome chromosome region” (WBSCR) szakaszának (kromoszómalokalizáció: 7q11.23) általában „*de novo*” történt deletiója felelős a szindróma kialakulásáért. Ez a lokalizáció kódolja, többek között, az elasztinfehérjét és egyéb, a jellegzetes fenotípusért és kóros kognitív tulajdonságokért felelős géneket. Az átlagos deletio nagysága 1,55 Mb (95%-ban), amely 26–28 gén elvesztésével jár [3]. Nagyobb mértékű gényvesztés, körülbelül 2–4 Mb deletio már súlyos fenotípus-manifestációhoz vezet, és igen alacsony kognitív funkciót eredményez [4]. Három gén a WBSCR-régióban – *ELN* (elasztin), *GTFII* (general transcription factor 1), *GTF2IRD1* (general transcription factor II-I repeat domain-containing protein 1) – különösen fontos szerepet játszik a WS fenotípusában [5, 6]. Az *ELN* (elasztin)-gén kiesése felelős a Williams-szindrómában megjelenő kötőszöveti rendellenességekért, beleértve a cardiovascularis eltéréseket is. A *GTF2I* (transzkripciófaktor II) gén deletiója negatívan befolyásolja az IQ-t [7]. A *TF2IRD1* (TFII-1 transzkripciófaktor család) gén deletiója a WS craniofacialis eltéréseiért felelős [8]. A WBSCR kritikus régióban található *NCF1* (neutrophil cytosolic factor 1) gén hemizigóta állapota mérsékli a Williams-szindrómában gyakran észlelt magas vérnyomás kockázatát [9]. A *LIMK1* (LIM domain kinase 1) gén

lehet felelős a konstruktív térlátás nehézségeiért [10]. A genetikai deletio nagyságától függően előfordul, hogy csak az ELN-gén vagy az ELN-gén és ehhez közeli gének esnek ki (rövid deletiók), amik főként kötőszöveti és kardiális manifestációval járnak a WS egyéb fenotípusa nélkül [11–14].

A WS klinikai megjelenése

Klasszikus, teljes képet mutató WS

A WS klinikai megjelenése esetenként különböző súlyosságú, illetve más-más eltéréseket foglal magában. A klasszikus klinikai kép WS-ben a supraaortalis aortastenosis (SVAS), többszörös perifériás pulmonalis stenosis, „manóarc”, mentális retardáció, alkati eltérés, típusos fogazat és csecsemőkori hypercalcaemia [15]. Betegünknel a manóarc, alkati eltérések, típusos fogazat, mentális retardáció megfigyelhető volt.

Jellegzetes dysmorphiás jelek

A WS-re jellemző facialis dysmorphiás jelek a széles homlok bitemporalis szűküléssel, szem körüli duzzanat, világos szemszín és csillag rajzolatú írisz (3. ábra), strabismus, rövid orr, széles orrhegy, hosszú philtrum, széles felső és alsó ajkak, széles száj, kicsi, távol ülő fogak zománchypoplasiával és malocclusióval (4. ábra), kicsi áll, nagy fülkagylók – ezek minden életkorban megfigyelhetőek. Gyermeknél epicanthusredő, telt arc, kicsi, egymástól távol ülő fogak jellegzetesek, felnőtteknél pedig a hosszú arc és nyak, valamint a csapott váll. Betegünknel az összes dysmorphiás jel megfigyelhető volt.

Cardiovascularis betegségek

Az elasztinfehérje hiánya miatt kialakuló verőérbetegségek megjelenési gyakorisága 75–80%-os [16], és bármely artéria szűkületét okozhatják. A cardiovascularis eltérések súlyossága szignifikánsan nagyobb a férfi WS-betegekben. Kardiológiai szempontból a leginkább jellemző és a leggyakrabban látott eltérés a supraaortalis aortastenosis (SVAS). Ez az életkor előrehaladtával fokozatosan progrediálhat [17]. A legjelentősebb morbiditás ebből az aortaszűkületből adódik, amely lehet homokóraszerű vagy diffúz, hypoplasiás megjelenésű. Ez a kardiális rendellenesség annyira jellegzetes WS-ben, hogy a kezdetben csak SVAS-sal diagnosztizált gyermekek 25%-ában a kiegészítő vizsgálatok végül Williams-szindrómát igazolnak. Előfordul még arteria pulmonalis stenosis, közepaorta-szindróma, arteria renalis stenosis, coronaria-szűkületek, mitralisbillentyű-elégtelenség, bicuspidalis aortabillentyű, illetve stenosis egyéb helyeken (intracranialisan, végtagokon, nyaki verőereken) [18]. A perifériás pulmonalis stenosis (PPS) csecsemőkorban gyakori, és később javulást mutat. Kombinált PPS és SVAS biventri-

cularis hypertrophiát okoz, amely növeli a myocardialis infarctus, a dysrhythmiák és a hirtelen szívhalál veszélyét [19]. A koszorúerek szűkülete szintén hirtelen szívhalált okozhat [20]. Hosszú QT-szindróma 13,6%-ban fordul elő Williams-szindrómában, repolarizációs zavarra az érintetteket szűrni javasolt [21]. A myocardialis elégtelenség és repolarizációs zavar magasabb kockázata miatt általános anesztézia alkalmával fokozott figyelem szükséges [22]. Magasvérnyomás-betegség bármely életkorban megjelenhet, előfordulási gyakorisága 40–50%. Oka lehet az arteria renalis szűkülete, de sokszor nem található a háttérben egyértelmű szekunder eltérés. A visceralis artériák szűkülete hasfájást, az intracranialis artéria szűkülete agyi ischaemiás károsodást okozhat, de ennek valószínű előfordulása ritka [23, 24]. Betegünk anamnézisében műtét közbeni szívmegeállás szerepel, amely felveti az esetleges műtét közbeni ritmuszavar lehetőségét; a szív-ultrahangvizsgálat aortastenosiszt nem mutatott.

Endokrinológiai és anyagcsere-betegségek

Idiopathiás hypercalcaemia és hypercalciuria miatt rendszeres szérumszint-kontroll javasolt. A hormonzavarok közül gyakoribb a növekedés elmaradása, a szubklinikus hypothyreosis, a korai serdülés, valamint a kóros szénhidrát-anyagcsere. A növekedés már intraute-

1. táblázat | Ajánlás felnőttkori Williams-szindrómás betegek gondozására (hazai adaptáció a nemzetközi ajánlás alapján [33])

Ajánlott vizsgálat/szűrés	Ajánlott kezelés
Vesefunkció és -szerkezet vizsgálata	Minden betegnél vesefunkció-ellenőrzés szérumszint alapján, GFR alapján kettő-négy évente elvégzendő. Ötévente vagy tünetek esetén húgyhólyag- és vese-ultrahangvizsgálat
Kalciumháztartás	Felnőttkorban hypercalcaemiára utaló tünetek esetén ellenőrizendő
Pajzsmirigyfunkció	Ha tünetek jelentkeznek, TSH-ellenőrzés aTPO-val kiegészítve javasolt
Magas vérnyomás	Évenkénti vérnyomás-ellenőrzés, illetve -monitorizálás szükséges. Szekunder hypertonia oka lehet az arteria renalis szűkülete. Ha essentialis hypertonia áll fenn, kalciumcsatorna-blokkoló az elsődleges ajánlott kezelés
Kardiológiai szűrés	Ötévenként EKG, szívultrahang, szükség szerint invazív vizsgálatok szükségességek
Cukorbetegség	Orális glükóztolerancia-teszt 30 év felett, illetve jelentős testsúlynövekedés esetén
Nagyothallás	10 évente hallásvizsgálat elvégzése javasolt
Dentális rendellenességek	Rendszeres fogászati kontroll javasolt

aTPO = (anti-TPO) pajzsmirigy-peroxidáz elleni autoantitest; EKG = elektrokardiográfia; GFR = glomeruláris filtrációs ráta; TSH = thyreoidestimuláló hormon

rin elmarad, ami csecsemő- és kisgyermekkorban tovább folytatódik. Rövid serdülőkorú növekedésmegugrás után a végmagasság a kornak és nemnek megfelelő 3-as percentilis érték alatt marad [16]. A hypercalcaemia általában enyhe és tünetmentes; gyermekkorban hasfájást okozhat, idővel általában javul. Oka nem teljesen tisztázott, felmerült az 1,25-dihidroxi-kolekalciferol-, esetleg a kalcitonin-háztartás zavara a háttérben [25, 26]. A hypercalciuria hosszú távon nephrocalcinosiszt okozhat. D-vitamin-szubsztitúció és multivitamin-készítmények fogyasztása a hypercalcaemia miatt a rutinyakorlatban ellenjavallt. Betegünkönél intrauterin növekedésmaradás (születési súly: 2000 g), korai serdülés, alacsony végső testmagasság (150 cm), illetve praediabetes figyelhető meg.

Kötőszöveti és vázizomrendszeri rendellenességek

Cutis laxa, (köldök-lágyéki) sérvek, rekedtes mély hang, bél- és hólyagdiverticulumok, rectalis prolapsus, ízületi kötöttség vagy lazaság a jellegzetes kötőszöveti eltérések. Gyermekkorban az izomhypotonia és a laza ízületek együttesen kóros testtartást eredményeznek. Későbbi életkorban az izomhypertonia jellemző, gyakori a kyphosis és a lordosis, merev testtartás és járás alakulhat ki a sarok és a térd inainak merevsége miatt [16, 27]. Betegünkönél cutis laxa, vakbélműtét után kialakult hasfalí sérvek, abnormális testtartás, kifejezett lordosis szerepel.

Kognitív képességek

Általában közepes vagy súlyos a mentális retardáció. Habár generalizált, minden területet érintő elmaradással van szó, mégis vannak erősségek. A WS-betegek jól teljesítenek a zenei vagy nyelvi területeken, beleértve az idegen nyelveket is, illetve erősségük a rövid távú memória. Kitűnő az arc- és névmemóriájuk. Jellegzetes, hogy a motoros képességek gyengébbek a verbális képességeknél. Extrém gyengességük az írás, rajzolás, matematika, illetve a térlátás és a térben való tájékozódás [28]. Az adaptív képességek az IQ-val együtt változnak, felnőtteknél az IQ alatt várható, ami negatívan hat a felnőtt WS-betegek önálló életviteli esélyeire [29, 30]. Betegünkönél megfigyelhető volt a közepes mentális retardáció, jó rövid távú memória és arcmemória, jó nyelvi és zenei készségek, kifejezett gyengesség matematikából.

Egyedülálló személyiségi vonások

A WS-beteg kifejezetten, túlzottan barátságos, kedves személyiség nagy empátiás készséggel. Ugyanakkor generalizált szorongás, speciális fóbiák, figyelemzavar, viselkedési problémák, alvási nehézségek jelentkezhetnek mint jellegzetes pszichológiai eltérések [31, 32]. Betegünk nagyon barátságos, de szorongó személyiség.

Egyéb betegségek

Csecsemőkorban jellegzetes az etetési nehezítettség, valószínűleg a csökkentebb izomtónus, az evési koordinációs zavar miatt – ez megszűnik a kor előrehaladtával. A húgyutak strukturális és funkcionális eltérései gyakrabban fordulnak elő, mint az átlagpopulációban (patkó-, ectopiás vese, hólyagdiverticulum, visszatérő húgyúti infekciók, csökkent hólyagkapacitás, enuresis, detrusortúl-működés és gyakori vizelési inger). Szintén jellegzetes eltérésnek számít a refluxbetegség, a krónikus székrekedés, a krónikus hasfájás. A szemészeti eltérések közül kiemelendő a strabismus, a cataracta, a fül-orr-gégészeti kórképek közül a krónikus középfülgyulladás, rekedtes vagy mély hang, szenzoneurális progresszív hallásvesztés, hyperacusis. Fogászati probléma a microdontia, fogzománc-hypoplasia, malocclusio, a maradandó fogak hiánya. Betegünkönél ezek közül a strabismus, a fogászati problémák, középsúlyos refluxbetegség, rekedtes mély hang volt megfigyelhető.

Gondozás

Tekintettel a többszervi érintettségre, a betegek kivizsgálása és gondozása multidiszciplináris feladat. Klinikai gyanú esetén a beteget gyermekgyógyászati vagy felnőtt ritka betegségekkel foglalkozó központba kell irányítani. A diagnózist citogenetikai vizsgálat igazolja, amelynek elvégzése hazánkban is elérhető. A Williams-szindróma gondozását, utánkövetését nemzetközi irányelv segíti [33] (1. táblázat). A beteg élethosszig tartó gondozásában szerepe van a gyermekgyógyász/belgyógyász, kardiológus, nefrológus, urológus, szemész, fül-orr-gégész, pszichiátriai, pszichológiai, fogászati/szájsebészeti, gyógytornász szakembereknek.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: M. Gy., R. P.: Az eset feldolgozása, a cikk megírása. T. M.: Az eset felismerése, a cikk lektorálása. F. Gy.: A diagnózis igazolása, lektorálás. H. I.: A citogenetikai vizsgálat elvégzése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Irodalom

- [1] Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 2001; 107: 1192–1204.
- [2] Urban Z, Helms C, Fekete Gy, et al. 7q11.23 deletion in Williams syndrome arise as a consequence of unequal meiotic crossover. *Am J Hum Genet.* 1996; 59: 958–962.
- [3] Bayés M, Magano LF, Rivera N, et al. Mutation mechanism of Williams–Beuren syndrome deletions. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 131–151.
- [4] Stock AD, Spallone PA, Dennis TR, et al. Heat shock protein 27 gene: chromosomal and molecular location and relationship to Williams syndrome. *Am J Med Genet.* 2003; 120A: 320–325.
- [5] Hinsley TA, Cunliffe P, Tipney HJ, et al. Comparison of TFII-I gene family members deleted in Williams–Beuren syndrome. *Protein Sci.* 2004; 13: 2588–2599.
- [6] Jackson TA, Taylor HE, Sharma D, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2: counter regulation by transcription factors, TFII and TFII-IRD1. *J Biol Chem.* 2005, 280: 29856–29863.
- [7] Morris CA, Mervis CB, Hobart HH, et al. GTF2I homozygosity implicated in mental retardation in Williams syndrome: genotype-phenotype analysis of five families with deletions in the Williams syndrome region. *Am J Med Genet.* 2003; 123A: 45–59.
- [8] Osborne LR, Campbell T, Daradich A, et al. Identification of a putative transcription factor gene (WBSCR11) that is commonly deleted in Williams–Beuren syndrome. *Genomics* 1999; 57: 279–284.
- [9] Del Campo M, Antonell A, Magano LF, et al. Homozygosity at the NCF1 gene in patients with Williams–Beuren syndrome decreases their risk of hypertension. *Am J Hum Genet.* 2006; 78: 533–542.
- [10] Frangiskakis JM, Ewart AK, Morris CA, et al. LIM-kinase 1 hemizyosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell* 1996; 86: 59–69.
- [11] Morris CA, Mervis CB. Williams syndrome and related disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2000; 1: 461–484.
- [12] Ewart AK, Morris CA, Ensing GJ, et al. A human vascular disorder, supraaortic aorta stenosis, maps to chromosome 7. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993; 90: 3226–3230.
- [13] Urbán Zs, Kiss E, Kádár K, et al. Genetic diagnosis of Williams syndrome. [A Williams-szindróma genetikai diagnózisa.] *Orv Hetil.* 1997; 138: 1749–1752. [Hungarian]
- [14] Urban Z, Csiszar K, Fekete Gy, et al. A tetranucleotide repeat polymorphism within the human elastin gene (ELN1). *Clin Genet.* 1997; 51: 133–134.
- [15] Grimm T, Wesselhoeft H. Zur Genetik des Williams–Beuren-Syndroms und der isolierten Form der supraaortulären Aortenstenose (Untersuchungen von 128 Familien). *Z Kardiol.* 1980; 69: 168–172.
- [16] Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, et al. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Paediatr.* 1988; 113: 318–326.
- [17] Collins RT 2nd, Kaplan P, Somes GW, et al. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardiol.* 2010; 105: 874–878.
- [18] Collins RT 2nd. Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Circulation* 2013; 127: 2125–2134.
- [19] Pham PP, Moller JH, Hills C, et al. Cardiac catheterization and operative outcomes from a multicenter consortium for children with Williams syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2009; 30: 9–14.
- [20] Bird LM, Billman GF, Lacro RV, et al. Sudden death in Williams syndrome: report of ten cases. *J Pediatr.* 1996; 129: 926–931.
- [21] Collins RT 2nd, Aziz PF, Gleason MM, et al. Abnormalities of cardiac repolarization in Williams syndrome. *Am J Cardiol.* 2010; 106: 1029–1033.
- [22] Horowitz PE, Akhtar S, Wulff JA, et al. Coronary artery disease and anesthesia-related death in children with Williams syndrome. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002; 16: 739–741.
- [23] Ardinger RH Jr., Goetz KK, Mattioli LF. Cerebrovascular stenoses with cerebral infarction in a child with Williams syndrome. *Am J Med Genet.* 1994; 51: 200–202.
- [24] Soper R, Chaloupka JC, Fayad PB, et al. Ischemic stroke and intracranial multifocal cerebral arteriopathy in Williams syndrome. *J Paediatr.* 1995; 126: 945–948.
- [25] Pober BR. Williams–Beuren syndrome. *N Engl J Med.* 2010; 362: 239–252.

- [26] Pober BR, Lacro RV, Rice C, et al. Renal findings in 40 individuals with Williams syndrome. *Am J Med Genet.* 1993; 46: 271–274.
- [27] Kaplan P, Kirschner M, Watters G, et al. Contractures in patients with Williams syndrome. *Pediatrics* 1989; 84: 895–899.
- [28] Greer MK, Brown FR 3rd, Pai GS, et al. Cognitive, adaptive and behavioural characteristics of Williams syndrome. *Am J Med Genet.* 1997; 74: 521–525.
- [29] Davies M, Howlin P, Udwin O. Independence and adaptive behaviour in adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet.* 1997; 70: 188–195.
- [30] Urbán Zs, Fekete Gy, Urbán E, et al. Williams'syndrome: cognitive profile and possibilities of development. [Williams-szindróma: kognitív profil és fejlesztési lehetőségek.] *Gyógypedagógiai Szemle* 1997; 25: 81–87. [Hungarian]
- [31] Dykens EM. Anxiety, fears and phobias in persons with Williams syndrome. *Dev Neuropsychol.* 2003; 23: 291–316.
- [32] Klein-Tasman BP, Mervis CB. Distinctive personality characteristics of 8-, 9-, and 10-year-olds with Williams syndrome. *Dev Neuropsychol.* 2003; 23: 269–290.
- [33] Williams Syndrome Guideline Development Group: Management of Williams Syndrome. A Clinical Guideline. Available from: www.williams-syndrome.org.uk

(Tóth Miklós dr.,
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088
e-mail: toth.miklos@med.semmelweis-univ.hu)

NOTA

Új fejlesztés az egészségügyben dolgozók, tanulók részére!

A magyar nyelvű szakirodalmi keresőszolgáltatás

Mi a NOTA?

Napivizit Orvosi Tudástár Alkalmazás

Mit tud a NOTA portál?

Megkönnyíti a magyar nyelvű szakirodalmi források keresését.

Eszköztől függetlenül, akár okostelefonról, a betegágy mellett állva is használható.

Miben kereshet a NOTA-val?

Az Akadémiai Kiadó folyóirataiban: Orvosi Hetilap, Magyar Sebészet, Mentálhigiéne és Pszichoszomatika.

Más kiadók magyar nyelvű szakfolyóirataiban: pl. *Lege Artis Medicinae*, *Hypertonia* és *Nephrologia*, *Ideggyógyászati Szemle*.

A hatályos szakmai irányelvekben.

Magyar nyelvű kérdésekre adott angol nyelvű találatokban, a PubMeden.

nota.hu

Amennyiben további információra lenne szüksége, keressen minket elérhetőségeinken:
journals@akademai.hu / hirdetes@akademai.hu

Akadémiai Kiadó
A Wolters Kluwer Csoport tagja

1117 Budapest, Prielle Kornélia u. 21-35. / Telefon: (1) 464-8246
www.akademai.hu / www.akademai.com



AKADÉMIAI KIADÓ