

# Williams Sendromlu Bir Hastada Anestezik Yaklaşım

## Anesthetic Management of a Patient with Williams Syndrome: Case Report

Dr. Şennur UZUN,<sup>a</sup>  
Dr. Oğuzhan ARUN,<sup>a</sup>  
Dr. Varol ÇELİKER<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 28.11.2008  
Kabul Tarihi/Accepted: 21.02.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Oğuzhan ARUN  
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,  
Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
ogurarun@gmail.com

**ÖZET** Williams sendromu (WS), diğer bir deyişle Williams-Beuren sendromu, hastalığı ilk kez 1961 yılında tarif eden bu hekimlerin adlarıyla anılan, nadir görülen konjenital bir hastalıktır. Bu olgu sunumunda amaç WS'lu bir hastadaki anestezik yaklaşımı açıklamaktır. Hasta operasyondan yarım saat önce 0.5 mg/kg intranasal Midazolam ile premedike edildi. EKG, SpO<sub>2</sub>, non invaziv kan basıncı ve ETCO<sub>2</sub> monitorizasyonu yapıldı. Anestezi induksiyonunda propofol, fentanyl ve rokuronyum bromür, idamede propofol infüzyonu, O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O karışımı kullanıldı. Trakeal entübasyonda herhangi bir güçlük yaşanmadı. İşlem sırasında herhangi bir komplikasyon olmadı ve anestezi başarı ile sonlandırılıp hasta uyandırıldı. Multisistemik problemleri olan bu olgularda genel anestezi öncesi EKO'yu da içeren bir kardiyolojik değerlendirme gereklidir. Bradikardi, hipotansiyon ve kardiyak arrest en sık görülen semptomlardır. WS'lu hastalarda geniş ağız, dental maloklüzyon ve mikrognatti nedeniyle maske ile hava yolu kontrolü ve trakeal intubasyon zor olabilir. Nöromusküler bloker ajanlar titre edilerek ve nöromusküler monitorizasyon (TOF) eşliğinde kullanılmalıdır. WS'u ile malign hipertermi arasında ilişki kuran direkt kanıtlar olmasa da genel anestezi sırasında malign hipertermi gelişme olasılığını belirten yayınlar mevcuttur.

**Anahtar Kelimeler:** Williams sendromu; anestezi

**ABSTRACT** Williams syndrome (WS), in other words Williams-Beuren syndrome, is a rare and congenital disease which is named with those doctors who described this disease in 1961 for the first time. In this case report, we aimed to present the anesthetic management of a patient with WS. Patient was premedicated with 0.5 mg/kg intranasal midazolam half an hour before the operation. Intraoperative monitoring included pulse oximetry (SpO<sub>2</sub>), noninvasive blood pressure monitoring, ECG and endtidal carbon dioxide. Anesthesia induced with propofol, fentanyl and rocuronium and maintenance consisted of propofol infusion and O<sub>2</sub>/N<sub>2</sub>O mixture. There was not any difficulty with the tracheal intubation. There was no complication during the procedure and the anesthesia was completed successfully. All children with WS should have a thorough cardiac evaluation includes echocardiography because of the multisystemic problems. Bradycardia, hypotension and cardiac arrest are the most common seen symptoms. These patients may present difficult mask ventilation and tracheal intubation during anesthetic care because of wide mouth, dental malocclusion and micrognathia. Neuromuscular blocker agents have to be titrated using train of four monitor. Although no direct evidence of a correlation between malignant hyperthermia and WS, previous studies have reported the possibility of malignant hyperthermia developing during general anesthesia.

**Key Words:** Williams syndrome; anesthesia

**Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2009;7(3):165-8**

**W**illiams sendromu 20 000-50 000 canlı doğumda bir görülen ve otozomal dominant geçiş gösteren genetik bir hastalıktır.<sup>1</sup> Sendrom ilk olarak 1961 yılında supravalyüler aort stenozu, men-

tal retardasyon ve dismorfik yüz özellikleri olan bir grup çocuk hastada Williams ve ark. tarafından tanımlanmıştır.<sup>2</sup> Hemen ardından Beuren ve ark.,<sup>3</sup> Williams ve ark. dan bağımsız olarak dental anomalilerin ve periferik pulmoner arteriyel stenozun görüldüğünü de belirterek sendromu yeniden tanımlamışlardır.

Sendrom 7. kromozomun uzun kolundaki bir delesyon sonucu ortaya çıkar ve etkilenen alan elastin sentezinden sorumlu olan elastin genini içerir.<sup>4,5</sup>

Williams sendromu kardiyovasküler anormallikler, elfin yüz, mental retardasyon ve hiperkalsemiden oluşan bir tetralojiye sahiptir. Düşük doğum ağırlığı ve gelişme geriliği temel bulgulardandır. Hastaların zeka düzeyi düşük olmakla birlikte bu hastaların dil, müzik ve sosyal yetileri gelişmiştir. Hastalardaki tipik yüz görünümünü ('Elf' peribenzeri) mikrosefali, geniş alın, basık burun kökü, kısa palpebral kıvrımlıklar, alt dudakın belirgin görüldüğü geniş bir ağız, mikrognatti, parsiyel anodonti, periorbital dolgunluk ve epikantal katlantılar oluşturur.<sup>6</sup>

Hastaların büyük kısmında kardiyovasküler anomaliler görülür. En sık rastlanan kardiyovasküler defekt sıklıkla cerrahi tedavi de gerektiren supravavüler aort darlığıdır.<sup>7</sup> Pulmoner arter darlığı, aort koarktasyonu, renal arter stenozu, ASD, VSD ve sistemik hipertansiyon eşlik edebilen diğer kardiyovasküler komplikasyonlardır.<sup>8</sup> Elastin, arteriyel duvardaki elastik yapının önemli bir bileşeni olduğundan tüm sistemlerde herhangi bir arterde daralma görülebilir.

İdiyopatik infantil hiperkalsemi irritabilite, kusma, konstipasyon ve kas kramplarına neden olabilir.<sup>8</sup> Semptomatik hiperkalsemi genellikle zaman içinde ortadan kaybolursa da kalsiyum ve D vitamini metabolizmasına ait anormallikler ile hiperkalsüriye sekonder nefrokalsinozis hastaların hayatları boyunca karşılaşılabileceği sorunlardır.

Kognitif-motor fonksiyonlarda bozukluk ve konuşmada gecikme hastaların %75'inde ortaya çıkar ve mental retardasyonla birlikte sık görülen gelişimsel problemlerdendir.<sup>9</sup> Uyku problemleri,

dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve anksiyete görülebilir.<sup>10</sup>

Ezotropi, hiperopi gibi oküler problemler; kronik otitis media ve obstrüktif uyku apnesi gibi odituar problemler; maloklüzyon ve mikrodonti gibi dental problemler; enürezis ve tekrarlayıcı idrar yolu enfeksiyonu gibi üriner problemler; beslenme güçlüğü, konstipasyon, kolon divertikülü ve rektal prolapsus gibi gastrointestinal problemler; kifoza, lordoz, eklem kontraktürü ve hipermobilitesi gibi kas-iskelet problemleri; hipotroidi, obezite ve diabetes insipidus gibi endokrinolojik problemler Williams sendromlu hastalarda kliniğe eşlik edebilen diğer semptom ve komplikasyonlardır.<sup>6</sup>

## OLGU SUNUMU

2 yaş, 10 kg, erkek cinsiyette olan hasta 2005 yılı Kasım ayında 33 yaşındaki annenin 4. gebeliğinden 38. gebelik haftasında sezeryan ile ikiz gebelik olarak, 2700 gr doğmuş. Düşük doğum ağırlığı dışında ek sorunu olmayan hastanın postnatal dönemde sarılığı olmuş.

Hastanın 3 kez (15 günlük, 2-3 aylık) ateş, öksürük, hırıltılı solunum şikayetleri olmuş ve bronkopnömoni tanısı ile tedavi verilmiş. Bakılan ösefagus-mide-duodenum grafisi, idrar kan aminoasitleri, Tandem MS ve ter testi sonuçları normal gelmiş. Yapılan EKO'da PDA saptanmış. Hipotonik infant nedeniyle pediatrik nöroloji bölümünün takibinde olan hastanın BT ve MRI inceleme sonucu normal sınırlarda rapor edilmiş. Nöbet öyküsü olmayan hastada santral hipotoni düşünülmüş. Pediatrik immünoloji tarafından değerlendirilen hastada immün yetmezlik düşünülmemiştir.

27/04/2006 tarihinde tekrarlayan akciğer enfeksiyonu nedeniyle HÜTF pediatrik göğüs hastalıkları bölümüne sevk edilen hastaya 04/05/2006 tarihinde bronkoskopi yapılmış. Sağ ana bronşta vaskülarite artışı saptanmış. 08/05/2006 tarihinde yapılan Denver II testi anormal bulunmuş ve seslere karşı tepki vermediği gözlenmiştir. İlk kez 1967 yılında Frankenburg ve Dodds tarafından yayınlanan Denver testi, 1990 yılında aynı araştırmacılar tarafından tekrar gözden geçirilmiş ve özellikle dil alanında yeni maddeler ve farklı puanlama sisteminin

eklenmesi ile birlikte Denver II adı ile yeniden yayınlanmıştır. Bu test sağlıklı görünümdeki çocuklarda olası gelişimsel sorunların saptanması amacıyla kullanılır. Ayrıca riskli bebeklerin (Örneğin doğum öncesi sorunlar, düşük doğum ağırlıklı ya da erken doğmuş bebekler, çoğul gebelikler gibi) izleminde kullanılabilmesi açısından değerlidir.

Basık burun kökü, epikantal katlantılar ve kalın dudakları olan hasta eşlik eden PDA ve hiperkalsemi nedeniyle 15/05/2006 tarihinde tıbbi genetik bölümüne danışılmış. Yapılan FISH (flöresan in situ hibridizasyon) testinin pozitif sonuç vermesi ile hasta Williams sendrom tanısı almış.

Tekrarlayan hırıltılı solunum, öksürük ve morarma şikayetleri olan hasta 31/10/2006 tarihinde KBB bölümüne gönderilmiş. Yapılan değerlendirmede adenoid hipertrofisi, kronik tonsillit ve OSAS tanıları konmuş ve tonsillektomi/adenoidektomi planı yapılmış.

12/12/2007 tarihinde operasyondan yarım saat önce 0,5 mg/kg intranasal Midazolam ile premedike edilen hasta operasyon odasına alındı. Anestezi indüksiyonunda propofol (Pofol) ve fentanyl, idamede ise propofol infüzyonu, %50-50 O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub>O karışımı kullanıldı. Kas gevşekliği 0,1 mg/kg düşük doz rokuronyum bromür (Esmeron) ile sağlandı. Trakeal intubasyonda herhangi bir güçlük yaşanmadı. Operasyon süresince (30 dakika) EKG (ST analizi ile birlikte), SpO<sub>2</sub>, kan basıncı, ısı ve ETCO<sub>2</sub> monitörizasyonu sağlandı. İşlem sırasında herhangi bir komplikasyon olmadı ve anestezi başarı ile sonlandırılıp hasta uyandırıldı.

## TARTIŞMA

Williams sendromlu hastalardaki multisistemik tutulum anestezi idamesinde çeşitli güçlükleri de beraberinde getirir.

Preoperatif dönemde incelenmesi gereken başlıca sistemlerden birisi kardiyovasküler sistemdir. Williams sendromlu hastalarda ilki 1961 yılında olmak üzere günümüze kadar çeşitli ani ölüm vakaları rapor edilmiştir.<sup>11</sup> Ani ölüm vakalarının çoğu myokardiyal infarktla ilişkili bulunmuştur.<sup>12</sup> Bird ve ark.<sup>11</sup> ise analiz ettikleri 19 olguda bradikardi ve hipotansiyonun en sık semptomlar ve kar-

diyak arrestin en sık komplikasyon olduğunu rapor etmişler ve myokardiyal iskemi bulguları olan ya da bilateral (biventriküler) çıkış yolu darlığı olan hastaların yüksek riskli grupta değerlendirilmesi gerektiğini belirtmişlerdir. Bu nedenle Williams sendromlu hastalarda genel anestezi gerektiren herhangi bir cerrahi öncesi EKO'yu da içeren bir kardiyolojik değerlendirme gereklidir ve bu değerlendirme morbidite ve mortaliteyi azaltabilir. Horowitz ve ark.<sup>12</sup> bu preoperatif değerlendirmenin koroner anjiyografiyi de içermesi gerektiğini önermişlerdir.

Williams sendromlu hastalarda indüksiyon aşamasında geniş ağız, dental maloklüzyon ve mikrognatti nedeniyle maske ile hava yolu kontrolü ve trakeal intubasyon zor olabilir. Bu olguda havayolu kontrolü ve intubasyonda herhangi bir zorluk yaşamadık.

Hastaların çoğunda eklem kontraktürü ve kas güçsüzlüğünü de içeren kas-iskelet sistemi tutulumu gözlenir. Yapılan incelemelerde kaslarda lipid depolanmaları ve kas lifi boyutlarında artmış değişkenlik saptanmıştır.<sup>13</sup> Duchenne muskuler distrofi gibi benzer biyopsi bulgularına sahip diğer hastalıklardaki nöromuskuler bloker ajanlara karşı ortaya çıkan değişken yanıt durumu Williams sendromunda da gözlenebilir.<sup>14</sup> Bu nedenle nöromuskuler bloker ajanlar titre edilerek ve nöromusküler monitorizasyonu (TOF) eşliğinde kullanılmalıdır.

Williams sendromu ile malign hipertermi arasında ilişki kuran direkt kanıtlar olmasa da genel anestezi sırasında malign hipertermi gelişme olasılığını belirten yayınlar mevcuttur.<sup>15,16</sup> Williams sendromunda etkilenen genetik alan aynı zamanda malign hipertermi patogenezinde de sorumludur.<sup>16</sup> Patel ve Harrison<sup>17</sup> halotan ve süksametyum kullanılan Williams sendromlu bir hastada masseter spazmı geliştiğini rapor etmişlerdir. Bu da malign hipertermi gelişme riskini gösteren işaretlerden birisidir. Biz bu olguda anestezi idamesinde propofol infüzyonu kullandık ve perioperatif ve postoperatif dönemde herhangi bir problem yaşamadık.

Genel anestezi altında cerrahi işlem planlanan bütün Williams sendromlu hastalar preoperatif dönemde eşlik eden anormallikler açısından ayrıntılı

olarak değerlendirilmeli ve gerekli bölümlere konsülte edilmelidir. Perioperatif dönemdeki ani kardiyak ölüm raporları doğrultusunda preoperatif değerlendirme ilk olarak kardiyovasküler sistem üzerine olmalıdır. Elektrokardiyografi ve ekokardiyografiyi içeren non invaziv değerlendirme pek çok hasta için yeterli olsa da myokardiyal iskemiye düşündürülen semptom varlığında invaziv testler de

gerekli olabilir. Anestezi üzerine etki edecek endokrin, renal, kas-iskelet ve santral sinir sistemi ile ilgili organ disfonksiyon varlığı araştırılmalıdır. Elde edilecek bulgulara göre anestezi planı oluşturulmalı ve postoperatif bakım verilmelidir. Bu olgu sunumu ile Williams sendromu genel hatları ile tartışılarak anestezi uygulamasında dikkat edilmesi gereken noktalar vurgulanmıştır.

## KAYNAKLAR

- Grimm T, Wesselhoeft H. [The genetic aspects of Williams-Beuren syndrome and the isolated form of the supravalvular aortic stenosis. Investigation of 128 families (author's transl)]. [Article in German]. *Z Kardiol* 1980;69(3):168-72.
- Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961;24:1311-8.
- Beuren AJ, Schulze C, Eberle P, Harmjan D, Apitz J. The syndrome of supravalvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *Am J Cardiol* 1964;13:471-83.
- Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, et al. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet* 1993;5(1):11-6.
- Morris CA. Genetic aspects of supravalvular aortic stenosis. *Curr Opin Cardiol* 1998;13(3):214-9.
- Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics* 2001;107(5):1192-204.
- Lopez-Rangel E, Maurice M, McGillivray B, Friedman JM. Williams syndrome in adults. *Am J Med Genet* 1992;44(6):720-9.
- Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 1988;113(2):318-26.
- Chapman CA, du Plessis A, Pober BR. Neurologic findings in children and adults with Williams syndrome. *J Child Neurol* 1996;11(1):63-5.
- Pober BR, Filiano JJ. Association of Chiari I malformation and Williams syndrome. *Pediatr Neurol* 1995;12(1):84-8.
- Bird LM, Billman GF, Lacro RV, Spicer RL, Jariwala LK, Hoyme HE, et al. Sudden death in Williams syndrome: report of ten cases. *J Pediatr* 1996;129(6):926-31.
- Horowitz PE, Akhtar S, Wulff JA, Al Fadley F, Al Halees Z. Coronary artery disease and anesthesia-related death in children with Williams syndrome. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16(6):739-41.
- Lashkari A, Smith AK, Graham JM Jr. Williams-Beuren syndrome: an update and review for the primary physician. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38(4):189-208.
- Tobias JD, Atwood R. Mivacurium in children with Duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Anesth* 1994;4(1):57-60.
- Kawahito S, Kitahata H, Kimura H, Tanaka K, Sakai Y, Hirose Y, et al. Anaesthetic management of a patient with Williams syndrome undergoing aortoplasty for supravalvular aortic stenosis. *Can J Anaesth* 1998;45(12):1203-6.
- Mammi I, Iles DE, Smeets D, Clementi M, Tenconi R. Anesthesiologic problems in Williams syndrome: the CACNL2A locus is not involved. *Hum Genet* 1996;98(3):317-20.
- Patel J, Harrison MJ. Williams syndrome: masseter spasm during anaesthesia. *Anaesthesia* 1991;46(2):115-6.