

# Williams-Beuren Sendromlu 31 Olgunun Retrospektif Değerlendirilmesi

## Retrospective Evaluation of 31 Cases with Williams-Beuren Syndrome

### Ali Baykan

Assist. Prof., M.D.  
Department of Pediatric Cardiology  
Erciyes University Medical Faculty  
abaykan@erciyes.edu.tr

### Sertaç Hanedan Onan

Specialist, M.D.  
Department of Pediatric Cardiology  
Erciyes University Medical Faculty  
hanedansertac@hotmail.com

### Sadettin Sezer

Specialist, M.D.  
Department of Pediatric Cardiology  
Erciyes University Medical Faculty  
sadettinsezer@yahoo.com

### Hilal Akalın

Specialist, M.D.  
Department of Medical Genetics  
Erciyes University Medical Faculty  
akalin@erciyes.edu.tr

### Abdullah Özkırıs

Assoc. Prof., M.D.  
Department of Ophthalmology  
Erciyes University Medical Faculty  
aokiris@erciyes.edu.tr

### Hakan Ceyran

Assoc. Prof., M.D.  
Department of Cardiovascular Surgery  
Erciyes University Medical Faculty  
ceyranh@erciyes.edu.tr

### Kazım Üzümlü

Prof., M.D.  
Department of Pediatric Cardiology  
Erciyes University Medical Faculty  
kazimuzum@erciyes.edu.tr

### Nazmi Narin

Prof., M.D.  
Department of Pediatric Cardiology  
Erciyes University Medical Faculty  
nnarin@erciyes.edu.tr

This study was presented at IVth National Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery Congress, 6-9 October 2004, Kayseri-Turkey.

Submitted : February 16, 2009  
Revised : March 09, 2009  
Accepted : March 17, 2009

### Corresponding Author:

Yard. Doç. Dr. Ali Baykan  
Department of Pediatric Cardiology  
Erciyes University Medical Faculty  
Kayseri, Turkey

Telephone: +90- 352 4374937-22114  
E- mail: abaykan@erciyes.edu.tr

### Özet

**Amaç:** Williams Beuren Sendromu (WBS), yaş ile birlikte belirgin hale gelen tipik bulguları olan genetik bir hastalıktır. Bu çalışmada amacımız WBS tanısı alan 31 olguyu inceleyerek seyrek görülen bu hastalıkla ilgili tecrübemizi paylaşmaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** WBS tanısı alan olguların dosyaları retrospektif olarak, sistemik muayene bulguları, göz muayene bulguları, ekokardiyografi, renal Doppler, tiroid fonksiyon testi ve genetik bulguları bakımından değerlendirildi.

**Bulgular:** Pediatrik Kardiyoloji Bilim dalında 1996-2009 yılları arasında 20'si erkek 31 hasta (1 ay-13 yaş) WBS tanısı aldı. En sık başvuru şikâyeti üfürüm duyulması (%71) olup, ikinci sıklıkta büyüme gelişme geriliği idi. Olguların 23'ünde WBS tanısı için genetik analizi yapıldı ve 17 olguda (%73,9) 7. kromozomda q11.23LSI.ELN delesyonu gösterildi. On iki olguda (%38,7) izole periferik pulmoner stenoz, 11'inde (%35,5) izole supravavüler aort stenozu ve sekizinde (% 25,8) her iki lezyon bir arada tespit edildi. Semptomatik yedi olguya pulmoner balon anjiyoplasti, üç olguya aort balon anjiyoplasti uygulandı. Tedavi etkin olmayan üç olgu cerrahi tedavi gerektirirken, diğer olgularda pulmoner stenoz ve aort stenozu derecesi artmadı. İdiopatik hiperkalsemi açısından araştırılan 10 olgudan hiçbirisinde hiperkalsemiye rastlanmadı. Olguların %82,6'sında retinal damarlarda tortiosite artışı tespit edildi. İki olgu (2/23, %8,7) hipotiroidi tanısı aldı.

**Sonuç:** Bu çalışmada Williams Sendromu tanısı alan 31 olgu literatür bilgileri eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: **Williams sendromu; aort stenozu, supravavüler; pulmoner stenoz; hipotiroidizm.**

### Abstract

**Purpose:** Williams Beuren syndrome, is a genetic disorder which gets its characteristic features by aging. The aim of this study is to evaluate patients diagnosed WBS, and to share our experience.

**Material and Methods:** Patients who diagnosed WBS were evaluated retrospectively. Systemic examination, echocardiographic and renal doppler findings, thyroid functions and genetic analysis results were collected from patient file, and statistical analyses were done.

**Results:** 1996 to 2009, 31 patients (20 male), who were 1 month to 13 years old diagnosed WBS. Main reason for admission was murmur evaluation in 71%, and growth retardation in 16.1%. Genetic analyses were done on 23 patients and 7q11.23LSI.ELN deletion was positive in 73.9% patients. Analyses of cardiovascular examinations revealed; isolated peripheral pulmonary stenosis in 38.7%, isolated supravavular aortic stenosis in 35.5% and both in 25.8%. Symptomatic seven patients with pulmonary stenosis and three patients with aortic stenosis applied balloon angioplasty. But three of them, which were not benefit from angioplasty, treated by surgically. In rest of the patients, stenosis did not worsen. Idiopathic hypercalcemia was evaluated in 10 patients, but not detected. Retinal arterial vascular tortiosity ratio was 82.6%. Two patients (8.7%) diagnosed hypothyroidism.

**Conclusion:** In this study patients diagnosed WBS were evaluated, and results were discussed with literature.

Keywords: **Williams Syndrome; Aortic Stenosis, Supravavular; Pulmonary Stenosis, Hypothyroidism.**

## Giriş

Williams-Beuren sendromu (WBS) nadir görülen konjenital, multisistemik bir hastalıktır. Williams ve çalışma grubu 1961 yılında supravalyüler aort stenozu (SVAS), dismorfik yüz görünümü, hafif mental retardasyonu olan bir grupta sendromun temel özelliklerini tarif etmişlerdir (1). Beuren ve arkadaşları 1964 yılında WBS'nda önceden tariflenmiş bulgulara ilave olarak periferik pulmoner stenoz (PPS) ve dış anomalilerini eklemiş ve bu olguların arkadaş canlısı olduklarını bildirmişlerdir (2). 1993 yılında Ewart ve arkadaşları ise yedinci kromozomun uzun kolunda meydana gelen bir dizi delesyon sonucu WBS'nun geliştiğini ve bulguların elastin gen defektiyle ilişkisini göstermişlerdir (3).

Dismorfik yüz görünümü, karakteristik personalite, olağandışı kognitif profil, mental gerilik, kardiyovasküler hastalık, idiopatik hiperkalsemi, büyüme geriliği ile karakterize olan sendromda, son yıllarda hipotiroidi de sıklıkla bildirilmektedir (4,5). Williams-Beuren sendromunda kardiyovasküler sistem tutulumu %80 civarında görülmektedir. En sık SVAS, ikinci sıklıkta PPS görülür (6-8).

Bu çalışma ile WBS tanısıyla takip edilen olgular retrospektif değerlendirilerek, deneyimlerimizin paylaşılması amaçlandı.

## Hastalar ve Yöntem

Çalışmada Çocuk Kardiyoloji Bilim dalında 1996-2009 yılları arasında WBS tanısı alan olgular retrospektif olarak değerlendirildi. İncelenen hastalar, klinik bulguları ile WBS tanısı alan ve/veya floresan in situ hibridizasyon (FISH) analizi ile WBS delesyonu gösterilen hastalardır. İzole pulmoner stenoz veya izole aort stenozu olduğu halde kliniği uymayan hastalar ile klinik bulguları zayıf ve FISH analizi negatif olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta dosyalarından alınan sistemik muayene bulguları ile göz muayene bulguları, ekokardiyografi, renal Doppler, tiroid fonksiyon testi ve genetik bulgular değerlendirildi. Kardiyovasküler muayene sonrası ekokardiyografik incelemelerde "General Electric SystemV®" ekokardiyografi cihazı kullanıldı. İki boyutlu ekokardiyografi ile morfoloji, Doppler ekokardiyografi ile damar darlıkları değerlendirildi.

Bulguların değerlendirilmesi ve frekans analizleri "SPSS 11.0 for Windows" paket programı ile yapıldı.

## Bulgular

Bilim dalımızda 1996 -2009 yılları arasında 31 olguya (20 Erkek %65,5) WBS tanısı konuldu. Olguların ilk başvuru yaşı 1 ay ile 13 yaş arasındadır. Yirmi iki olgu (%71.0) üfürüm, beş olgu (%16.1) büyüme gelişme geriliğinde kardiyovasküler etiyojisi araştırılması için, iki olgu (%6.5) mikrosefali ve strabismus etiyojisinin araştırılması sırasında WBS ön tanısı ile sevk edildi.

Olguların fenotipik özellikleri WBS ile uyumlu bulundu. On bir olguda (%35.5) boy ve kilo değerleri yaşa göre normalin %5'inden azdı. Kardiyovasküler değerlendirme sonucu 12 olguda (%38.7) SVAS, 11 olguda (%35.5) PPS, sekiz olguda (%25.8) hem SVAS hem de PPS tespit edildi. PPS'ye ilave olarak darlık, bir olguda infundibuler, bir olguda da valvülerdi. WBS'nun tipik kardiyovasküler bulguları dışında iki mükümler küçük ventriküler septal defekt (VSD), bir atrial septal defekt, dört mitral kapak prolapsusu (MVP), bir aort koarktasyonu, bir biküspit aort kapağı, bir aort yetmezliği olan olgu tespit edildi. Olguların kardiyovasküler değerlendirme sonuçları ve literatürle karşılaştırması Tablo I'de özetlenmiştir.

**Tablo I.** Kardiyovasküler değerlendirme sonuçları ve literatürle karşılaştırması

Kardiyovasküler Anomali	Olgu Serimiz n (%)	AAP Verileri (%)	Yau ve Ark'nın serisi (%)
Periferik pulmoner stenoz	20 (64,5)	50	61
Supravalyüler aort stenozu	19 (61,3)	75	45
Atrial Septal Defekt	1 (3,2)		19
Valvüler pulmoner stenoz	1 (3,2)	25	6
İfundibuler pulmoner stenoz	1 (3,2)		6
Koarktasyon	1 (3,2)		
Ventriküler Septal Defekt	2 (6,5)	10	3
Biküspit aort kapağı	1 (3,2)		3
Mitral Kapak Prolapsusu	4 (13)		3
Diğer damar darlıkları	0	20	3
Hipertansiyon	4 (13)	50	3

\*AAP: American Academy of Pediatrics

Olguların ortalama izlem süresi 41±26.6 aydı. Bu süre içerisinde PPS ve SVAS açısından takip edilen olgularda ilk kontrol ve son kontrolde ölçülen darlık dereceleri Tablo II'de özetlenmiştir.

**Tablo II.** Williams-Beuren sendromu olgularında Doppler ekokardiyografik bulguların, aort stenozu ve pulmoner stenozunun ilk müracaat ve son kontroldeki değişimi\*

	İlk Müracaat	Son Kontrol
Periferik pulmoner stenoz		
n	19	13
Ortalama±SD (mmHg)	34,9±14,7	23,5±4,7
minimum/maksimum	15/62	15/30
Supravalvüler aort stenozu		
n	20	9
Ortalama±SD (mmHg)	34,9±18,9	21,4±6,3
minimum/maksimum	15/88	15/35

\* Hastaların sekizinde hem aort stenozu hem de pulmoner stenoz bulunmaktadır.

Kateter çalışması yapılan 14 olgudan, darlık derecesi 40 mmHg'dan daha fazla olan semptomatik 10 olguya balon anjioplasti yapıldı (üç aort anjioplasti, yedi pulmoner anjioplasti). Bulgular Tablo III'te verilmiştir.

**Tablo III.** Kateter yapılan Williams-Beuren sendromu hastalarında işlem öncesi basınç farkları ve balon anjioplasti sonrası sağlanan basınç azalması

	İşlem Öncesi	Balon İle Sağlanan Basınç Azalması
Periferik pulmoner stenoz		
n	10	7*
Ortalama±SD (mmHg)	22,4±16,9	18,6±12,4
minimum/maksimum	2/60	0/33
Supravalvüler aort stenozu		
n	4	3**
Ortalama±SD (mmHg)	48,3±6,9	18,3±11,5
minimum/maksimum	41/57	5/25

\* Üç hastada ölçülen değerler düşük bulununca balon girişimi yapılmaktan vazgeçilmiştir. \*\*Bir hastada darlığın ağır olması kapağa çok yakın olması nedeniyle balon girişimi yapılmadan cerrahi kararı verilmiştir.

Yenidoğan ve sütçocukları (n=10) idiyopatik hiperkalsemi açısından araştırıldığında kalsiyum ve fosfor değerleri normal sınırlarda bulundu. Hiperkalsemi tedavisi hiçbir olguda gerekli olmadı. Yapılan renal Doppler-ultrasonografilerde de nefrokalsinozis veya renal arter darlığı tespit edilmedi.

Göz muayenesi yapılan 23 olgunun 19' unda (%82,6) retinal damarlarda tortiosite artışı tespit edildi. Gözde ezotropia tespit edilen üç olgu, uygun gözlük ile tedavi edildi.

Olguların 23'ünde WBS tanısı için genetik analizi yapıldı ve 17 olguda (%73,9) 7. kromozomda q11.23LSI.ELN delesyonu gösterildi. 2003 yılından önce takip edilmiş 8 olguya genetik çalışma yapılmadı.

İki olguda (%8,7) hipotiroidi tespit edildi. Birinci olguda, 1,5 aylıkken saptanan TSH yüksekliğinin nedeni araştırılırken, ultrasonografi ile tiroid hipoplazisi belirlendi ve L-tyroksin tedavisi başlandı. Hormonal yetmezlik bulunan altı aylık diğer olguda tiroid bezi normal yerleşimli olup replasman tedavisi almaktaydı. Diğer 21 olguda Tiroid bezi fonksiyonları normal sınırlarda bulundu.

Olguların halen 19'u tarafımızdan düzenli olarak izlenmektedir. İkisinde de SVAS ve PPS bulunan ikiz kardeşlerden, birincisi üç aylıkken inguinal herni nedeniyle opere edilirken operasyonda, ikincisi 6 aylıkken akciğer enfeksiyonu nedeniyle kaybedildiler. SVAS olan üç olguda, darlık cerrahi olarak giderildi. Birinci olgu 88 mmHg'yı bulan ağır SVAS'lu erkek olgu, diğerleri SVAS'a bağlı aort yetmezliği ve mitral yetmezliği bulguları gelişen kız ve erkek olguları. Bu olgulara anjioplastiden fayda görmemeleri nedeniyle cerrahi uygulandı. VSD'i olan iki olgunun birinde VSD çok küçük olarak devam ederken, diğerinde spontan olarak kapandı.

### Tartışma

Kıvrıkcık saç, geniş alın, periorbital dolgunluk, burun kökü basıklığı, yuvarlak burun, uzun filtrum, geniş ağız, dolgun yanaklar, küçük ve aralıklı dişler karakteristiktir (1,2). Çocuk büyüdükçe yüz görünümü daha tipik hale gelir. Olgularımızda da tipik fenotipik bulgular süt çocukluğu döneminden sonra daha belirgin hale gelmiştir. IQ seviyeleri 50-60 civarındadır. Dil fonksiyonları korunmuş olmasına karşılık görsel yetenekleri azdır. Davranış problemleri vardır; hiperaktif, geveze, arkadaş canlısı ve dikkati çabuk dağılan çocuklardır (1, 2, 4, 9).

Williams-Beuren sendromunda kız/erkek oranı eşit olarak bildirilmesine (9) rağmen, çalışmamızda erkek olgu sayısı daha fazladır. Sadler ve arkadaşları, erkeklerde kalp hastalığı insidansının ve ağırlık derecesinin kızlara göre fazla olduğunu bildirmişlerdir (10). Pham ve arkadaşları da kalp hastalığı olanlarda erkek hasta sayısının kızlardan fazla olduğunu rapor etmişlerdir (11). Olgu serimizde kalp hastalığı olan WBS hastaları incelendiğinden, erkek hasta sayısının daha fazla olması literatür ile uyumludur. Opere olan 3 olgudan ikisinin erkek olması da erkeklerde lezyonların daha ağır olduğu bilgisini destekler.

Ewart ve arkadaşlarının WBS sendromunda 7.kromozomun uzun kolunda meydana gelen delesyon ile hastalığın ortaya çıktığını göstermesine karşın (3) WBS tanısıyla izlenen hastaların ancak %70'inde delesyon gösterilebilmiştir (12). Bizim çalışmamızda 2003 yılından sonra müracaat eden ve genetik çalışma yapılmış hastalarda bu oran %73,9 bulunmuştur. Ancak bazı çalışmalarda delesyon tespit edilen hasta sayıları %90'ın üzerindedir (13).

Olguların başvuru şikâyetleri çoğunlukla üfürüm duyulması ve büyüme-gelişme geriliğidir. Çalışmamızda huzursuzluk şikâyetiyle bir olgu getirilmiştir. Huzursuzluk hiperkalseminin bir semptomu olabilir, ancak incelenen 10 hastanın hiçbirinde tedavi gerektirir hiperkalsemiye rastlanmamıştır. Yau ve arkadaşları 41 olgunun 17'sinde hiperkalsemi araştırmışlar ve bunlardan sadece ikisinde kan kalsiyum düzeyini tedavi gerektirmeyecek kadar yüksek bulmuşlardır (13). Kruse ve arkadaşları WBS'nda hiperkalsemi sebebinin araştırmışlar ve kalsiyum metabolizması ile ilgili bir bozukluk bildirmemişlerdir (14). Yenidoğan ve sütçocukluğu döneminde tanı alan hastalarda kalsiyum seviyesinin ölçülmesi ve patofizyolojinin araştırılması uygun olacaktır.

Williams-Beuren sendromlu hastalarda en sık bulgu kardiyovasküler sistemdedir. Bu oran %80 olarak bildirilmiş olmasına rağmen (9) çalışmamızda Çocuk Kardiyoloji Bilim dalına başvuran ve WBS tanısı alan olgular incelendiği için oran %100'dür. Ancak tespit edilen bulguların sıklığı değerlendirildiğinde SVAS tespit edilen olgu oranı %61,3, PPS oranı %64,5'dir. Literatürde çeşitli serilerde %38'den %100'e kadar SVAS, %16'dan %100'e varan oranlarda PPS bildirilmiştir (7, 11, 13). Çoğunlukla en sık anomalinin SVAS olduğu bildirilmesine rağmen çalışmadan çalışmaya farklı oranlar dikkat çekicidir. Elastin gen defektine bağlı WBS'nda MVP'da gelişmektedir (15, 16). Çalışmamızda MVP oranı %13 olup bildirilen serilerdeki oranlardan fazladır. Ancak Bruno ve arkadaşlarının serisinde MVP oranını %27 oranında bildirilmiş, kalp bulguları içerisinde SVAS'nun, PPS'dan sonra üçüncü sıklıkta görüldüğünü ve diğer çalışma serilerinden fazla olduğunu belirtilmişlerdir (17). Bizim serimizde de üçüncü sıklıkta görülen kardiyak anomali MVP'dur.

Elastin gen defektine bağlı sistemik bir hastalık olan WBS'nda önemli patoloji arteriopatidir (18). SVAS ve PPS dışında, aort koarktasyonu ve renal arter darlığı görülebilmekte, ayrıca diğer büyük damarlarda, retinal

damarlarda, kalp içinde de lezyonlar bildirilmektedir. Amerikan Pediyatri Akademisi'nin (AAP) 2001 yılında yayınladığı WBS ile ilgili derlemede % 20 olguda diğer büyük damarlarda darlık olduğu, ancak koarktasyon olmadığı bulunmuştur (4). Yau ve arkadaşları %6 olguda koarktasyon varken diğer büyük damarlarda darlık bildirmemişlerdir (13). Narin ve arkadaşları, 1993'de WBS'unda subaortik darlığı rapor etmişlerdir (8). Klinik olarak hipertansiyon WBS olgularında zaman içerisinde belirginleşmektedir. Hipertansiyon oranının %40 civarında olduğu ve tedavisinde beta blokerların tercih edilebileceği vurgulanmaktadır (19). Çalışmamızda olguların dördünde (%12,9) klinik muayenede hipertansiyon tespit edilmiştir. Ekokardiyografik olarak bir hastada (%3,2) aort koarktasyonu belirlenmiştir. Ancak renal Doppler ve ultrasonografik incelemelerde renal arter darlığı bulgusuna veya nefrokalsinozise rastlanmamıştır.

Mansour ve arkadaşları konjenital kalp hastalıklı çocuklarda retinal damarlarda etkilenme olduğunu ve % 19,2'sinde tortiosite artışı bildirmişlerdir (20). WBS'de stellate iris ve retinal damarlarda tortiosite artışının dikkat çekici olduğu ve erken tanıda muayene bulgusu olarak akılda tutulması gerektiği vurgulanmıştır (21). Bu çalışmada göz bulgusu olarak en dikkat çekici olan %82,6 oran ile retinal damarlarda tortiosite artışıdır. Ayrıca 3 olgumuz ezotropia nedeniyle gözlük kullanmaktadır. Ancak genel olarak konjenital kalp hastalıklarında ve WBS'de retinal damarlarda tortiosite artışı bildirilmesine rağmen Greenberg ve Lewis 1988 yılında 42 WBS hastasını değerlendirmiş ve hiçbir hastada tortiosite artışı tespit etmediklerini duyurmuşlardır (22). Bu alanda muayene kriterleri iyi tarif edilerek yeniden değerlendirmeler yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Mental retardasyon WBS'nda beklenen bulgulardandır. Tiroid bezi agenezisi ve bazı hastalarda hipofiz tiroid aksının olgunlaşmamasına bağlı hipotiroidi bulguları olduğu bilinmektedir (5, 23). Bizim çalışmamızda bir olguya tiroid hemigenezisi nedeniyle ve bir olguda da TSH yüksekliği tespit edilerek tedavi başlanmıştır. Çalışmamızda hipotiroidi araştırılanlarda hipotiroidi sıklığı %8,7'dir. Ancak son yıllarda özellikle WBS'de hipotiroidinin de eşlik ettiği, AAP bildirisinde bu oranın %2 olduğu bildirilmiştir (4). Bizim çalışmamızda oran AAP bildirisine göre yüksek görünmekle beraber Stagi ve arkadaşları tiroid bozukluğu oranının %70'lere varan oranda görülebileceğini bildirmişlerdir (24). On yaşın üzerindeki çocuklarda hipotiroidi sıklığının azaldığı bildirilmekte olup, yıllık kontrollerle takibin uygun olacağı

önerilmektedir (23, 24). Bu konuyla ilgili daha geniş serilerde detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, WBS’de tipi ve ağırlığı değişken olan kardiyovasküler anomaliler yaşam süresini etkileyen ana parametredir. Kardiyovasküler sistemdeki etkilenme subvalvüler seviyeleri ve mitral kapak düzeyinde de olmaktadır. Genetik mutasyon 7q11.23 bölgesinde tanımlanmış olmasına rağmen gösterilmiş olan delesyon çeşit ve büyüklükleri ilave klinik patolojileri izah etmektedir. Kardiyoloji kliniklerine başvuran hastalarda SVAS veya PPS olan hastalarda WBS’nun araştırılmasıyla, klinik bulgular ve gelişen genetik tanı imkânlarıyla daha fazla sayıda hasta tanı alacak daha geniş serilerden detaylı bilgiler elde edilebilecektir.

## Kaynaklar

1. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24:1311-1318.
2. Beuren AJ, Schulze C, Eberle P, Harmjanz D, Apitz J. The syndrome of supravalvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *Am J Cardiol* 1964; 13:471-483.
3. Ewart, AK, Morris CA, Atkinson D, et al. Hemizygosity at the elastin locus in a developmental disorder; Williams syndrome. *Nat Genet* 1993; 5: 11-16.
4. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams Syndrome. *Pediatr* 2001; 107:1192-1204.
5. 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; 85:491-494
6. Hallidie-Smith KA, Karas S. Cardiac anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Arch Dis Child* 1988; 63:809-813.
7. Sugayama SM, Moisés RL, Wagöfnur J, et al. Williams-Beuren syndrome: cardiovascular abnormalities in 20 patients diagnosed with fluorescence in situ hybridization. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81: 462-473.
8. Narin N, Ozyürek R, Bakiler AR, Parlar A, Arcasoy M, Köprübaşı F. Williams syndrome and subaortic stenosis. *Clin Genet* 1993; 44:223.
9. Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 1988; 113:318-326.
10. Sadler LS, Robinson LK, Verdaasdonk KR, Gingell R. The Williams syndrome: evidence for possible autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1993; 47: 468-470.
11. Pham PP, Moller JH, Hills C, Larson V, Pyles L. Cardiac catheterization and operative outcomes from a multicenter consortium for children with williams syndrome. *Pediatr Cardiol* 2009; 30:9-14.
12. Passarge E. *Color atlas of genetics*, 3rd Edition, Thieme, 2007. p.445.
13. Yau EK, Lo IF, Lam ST. Williams-Beuren syndrome in the Hong Kong Chinese population: retrospective study. *Hong Kong Med J* 2004; 10:22-27.
14. Kruse K, Pankau R, Gosch A, Wohlfahrt K. Calcium metabolism in Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr* 1992; 121: 902-907.
15. Stavrakaki C, Williams E, Boisjoli A, Vlad P, Chassé H. Mitral valve prolapse and psychiatric complications: a case report. *J Psychiatry Neurosci* 1991; 16:45-49.
16. Akçoral A, Ozaksoy D, Oran B, Narin N, Cevik NT. A new and rare form of Williams' syndrome. *Acta Paediatr Jpn* 1993; 35:247-251.
17. Bruno E, Rossi N, Thüer O, Córdoba R, Alday LE. Cardiovascular findings, and clinical course, in patients with Williams syndrome. *Cardiol Young* 2003;13:532-536.
18. Chowdhury T, Reardon W. Elastin mutation and cardiac disease. *Pediatr Cardiol* 1999; 20:103-107
19. Wessel A, Motz R, Pankau R, Bürsch JH. Arterial hypertension and blood pressure profile in patients with Williams-Beuren syndrome (German). *Z Kardiol* 1997; 86: 251-257.
20. Mansour AM, Bitar FF, Traboulsi EI, et al. Ocular pathology in congenital heart disease. *Eye* 2005; 19, 29-34.
21. Offret H, Laplace O. Williams-Beuren syndrome: diagnosis and ocular manifestations (French). *J Fr Ophtalmol* 1995; 18:699-702.
22. Greenberg F, Lewis RA. The Williams syndrome. Spectrum and significance of ocular features. *Ophthalmology* 1988; 95:1608-1612.
23. Selicorni A, Fratoni 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.
24. Stagi S, Bindi G, Neri AS, et al. Thyroid function and morphology in patients affected by Williams syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63:456-460.