

## PŮVODNÍ PRÁCE

# Kardiovaskulárne aspekty pacientov s Williamsovým-Beurenovým syndrómom

## *Cardiovascular aspects of Williams-Beuren syndrome*

Peter Olejník<sup>1,2</sup>, David Pavlák<sup>3</sup>, Erika Kucharovicová<sup>1,2</sup>, Michaela Lapšová<sup>1</sup>, Tereza Šoltéssová<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Detské kardiocentrum, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Bratislava

<sup>2</sup>Klinika detskej kardiológie, Lekárska fakulta, Univerzita Komenského, Bratislava

<sup>3</sup>II. gynekologicko-pôrodná klinika, Slovenská zdravotnícka univerzita, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

### SŮHRN

**Olejník P, Pavlák D, Kucharovicová E, Lapšová M, Šoltéssová T. Kardiovaskulárne aspekty pacientov s Williamsovým-Beurenovým syndrómom**

Williamsov-Beurenov syndróm (WBS) je multisystémové genetické ochorenie spôsobené mikrodéleciou v oblasti 7q11.23 zahŕňajúcou gén *ENL* pre elastín, ktorý zohráva kľúčovú úlohu pri vzniku kardiovaskulárnych lézií. Tie predstavujú hlavnú príčinu morbiditu a mortality u pacientov s týmto syndrómom. Retrospektívne sme analyzovali 20 pacientov s geneticky potvrdeným syndrómom sledovaných alebo vyšetrených v Detskom kardiocentre v Bratislave – národnom centre pre starostlivosť o deti s kardiovaskulárnym ochorením, v rokoch 2012–2022 (priemerná dĺžka sledovania 4,7 roka). V tomto súbore pacientov sme hodnotili incidenciu jednotlivých kardiovaskulárnych nálezov, ich prirodzený priebeh, potrebu intervencií a prežívanie. Limitáciou nášho hodnotenia bola selektovaná populácia pacientov odoslaných na vyšetrenie do nášho centra, čo môže viesť k nadhodnoteniu výskytu kardiálnych lézií. Kardiálne postihnutie bolo prítomné u 85 % pacientov v našom selektovanom súbore. Medzi najčastejšie nálezy našich pacientov s WBS patrila supraválvna aortálna stenóza (SVAS, 65 %), stenóza pľúcnice (50 %), koarktácia aorty (15 %) a ostiálna stenóza koronárnej artérie (10 %). Intervenciu podstúpilo 65 % pacientov. Najčastejším chirurgickým zákrokom bola interdigitácia podľa Myera realizovaná u 54 % pacientov so SVAS, s uspokojivým poklesom vrcholového gradientu. Všetci pacienti s koarktáciou aorty podstúpili resekciu. U jedného dieťaťa bola vykonaná ostioplastika koronárnej artérie v zahraničnom centre. Balónová angioplastika pľúcnice bola realizovaná u 30 % pacientov s pľúcnicovou stenózou, avšak s limitovaným efektom. U väčšiny detí bolo pozorované spontánne zlepšenie nálezov v dôsledku rastu pľúcnych tepien. Záverom možno konštatovať, že hemodynamicky významná SVAS a koarktácia aorty môžu byť u väčšiny pacientov efektívne liečené kardiochirurgickým zákrokom. Vzhľadom na spontánny rastový potenciál pľúcnice nie je katetrizačná angioplastika vo väčšine prípadov indikovaná.

**Kľúčové slová:** Williamsov-Beurenov syndróm, supraválvna aortálna stenóza, stenóza pľúcnice, elastín, koarktácia aorty, ostiálna stenóza koronárnej artérie

### SUMMARY

**Olejník P, Pavlák D, Kucharovicová E, Lapšová M, Šoltéssová T. Cardiovascular aspects of Williams-Beuren syndrome**

Williams–Beuren syndrome (WBS) is a multisystem genetic disorder caused by a microdeletion at 7q11.23 involving the *ELN* gene for elastin, which plays a key role in the development of cardiovascular lesions. These represent the main cause of morbidity and mortality in affected individuals. We retrospectively analyzed 20 patients with genetically confirmed WBS who were followed or examined at the Pediatric Cardiac Center in Bratislava – the national referral center for children with cardiovascular disease – between 2012 and 2022 (mean follow-up duration 4.7 years). In this cohort, we assessed the incidence of individual cardiovascular findings, their natural history, the need for interventions, and overall survival. A limitation of our analysis is the selected population of patients referred to our center, which may lead to an overestimation of the prevalence of cardiac lesions. Cardiac involvement was present in 85% of patients in our selected cohort. The most frequent abnormalities included SVAS (65%), pulmonary artery stenosis (50%), coarctation of the aorta (15%), and ostial coronary artery stenosis (10%). An intervention was required in 65% of our patients. The most common surgical procedure was Myer’s interdigitation, performed in 54% of patients with SVAS, with a satisfactory reduction in peak gradient. All patients with aortic coarctation underwent surgical resection. One child underwent coronary artery ostioplasty at a foreign center. Balloon angioplasty of the pulmonary artery was performed in 30% of patients with pulmonary stenosis, but with limited effect. In most children, spontaneous improvement of findings was observed due to growth of the pulmonary arteries. In conclusion, hemodynamically significant SVAS and coarctation of the aorta can be effectively treated with cardiac surgery in the majority of patients. Given the natural growth potential of the pulmonary arteries, catheter-based angioplasty is generally not indicated.

**Key words:** Williams–Beuren syndrome, supraaortic stenosis, pulmonary artery stenosis, elastin, aortic coarctation, ostial coronary artery stenosis

**Korešpondujúci autorka:**

MUDr. Tereza Šoltéssová  
Pod Krásnou Hôrkou 37  
833 48 Bratislava  
tereza.soltesova@nusch.sk

## ÚVOD

Williamsov-Beurenov syndróm (WBS, OMIM #194050, ORPHA #904) je zriedkavé multisystémové genetické ochorenie s incidenciou približne 1:7500 živonarodených detí, ktoré vzniká na podklade *de novo* mikrodelenie 25–28 génov na dlhom ramene chromozómu 7, v oblasti 7q11.23.<sup>(1)</sup> V tejto oblasti sa nachádza aj gén *ELN* kódujúci elastín, ktorého strata vedie k strate elasticity tkaniva a difúznym vaskulárnym zúženiam. Medzi typické príznaky tohto syndrómu patria charakteristické tvárové črty pripomínajúce elfiu tvár (obr. 1), vrodené srdcové chyby, nižší vzrast a mentálne postihnutie s priemerným IQ 40–50.<sup>(2)</sup> Pre prítomnosť pomalšieho rastu je odporúčané sledovať rast na WBS špecifických rastových tabuľkách.<sup>(3)</sup> Kardiovaskulárnymi abnormalitami trpí až 80 % pacientov a je to najčastejšia príčina morbiditu a mortality u tohto syndrómu.<sup>(4)</sup> Z metabolicko-endokrínologických porúch sa vyskytuje hyperkalcémia, obezita, diabetes mellitus, predčasná puberta a hypotyreóza. Diagnózu potvrdí výsledok genetického vyšetrenia metódou FISH (fluorescenčná *in situ* hybridizácia). Najčastejšie kardiovaskulárne nálezy pri WBS sú supraaortálna aortálna stenóza (SVAS) a stenóza pľúcnice (PS). Medzi najčastejšie neštruktúrne nálezy patrí hypertenzia.

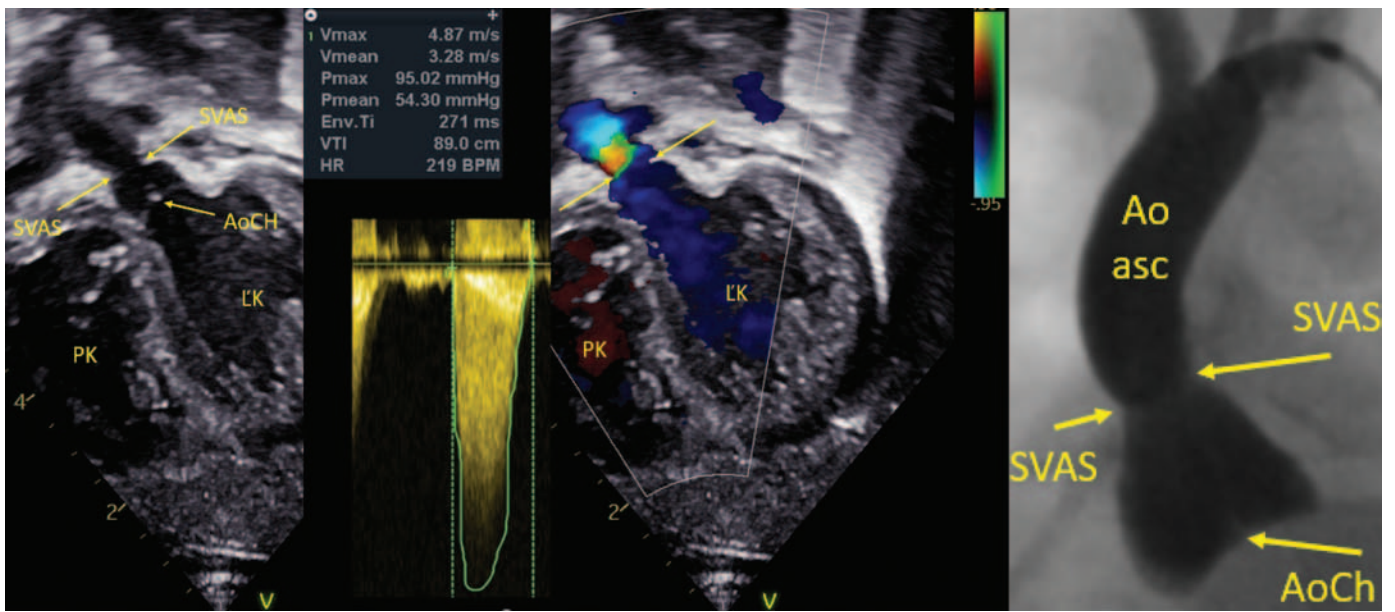
Supraaortálna aortálna stenóza (SVAS) sa u pacientov s WBS vyskytuje u 45–80 %, je to forma aortálnej stenózy nachádzajúca sa nad úrovňou aortálnej chlopne, typicky v oblasti sino-tubulárnej junkcie. Môže mať rôzne formy – lokalizované zúženie v tvare presýpacích hodín alebo difúzne postihnutie ascendentnej aorty.<sup>(5,6)</sup> Patofyziologicky vedie k tlakovému preťaženiu ľavej komory a následne k jej hypertrofii, čo zvyšuje riziko srdcového zlyhania či náhlej kardiálnej smrti. Toto riziko môže potencovať súčasne prítomná koronárna abnormalita. Najčastejšia koronárna anomália u pacientov s WBS je ostiálna stenóza ľavej koronárnej artérie. K diagnostike SVAS štandardne využívame echokardiografické vyšetrenie, ktoré umožňuje klasifikovať závažnosť stenózy podľa stredného tlakového gradientu, meraného dopplerovskou metódou na miernu, stredne závažnú a závažnú (gradient > 40 mmHg) (obr. 2). Hemodynamicky významná supraaortálna stenóza aorty si vyžaduje chirurgickú korekciu. Štandardnou technikou využívanou v našom centre je aortoplastika podľa Myersa. Princípom tejto metódy je realizácia viacerých incízií v oblasti aortálnych sínusov a následné zošitie takým spôsobom, aby sa



Obr. 1: Pacient s Williamsovým-Beurenovým syndrómom. Fotografia je uverejnená so súhlasom zákonného zástupcu

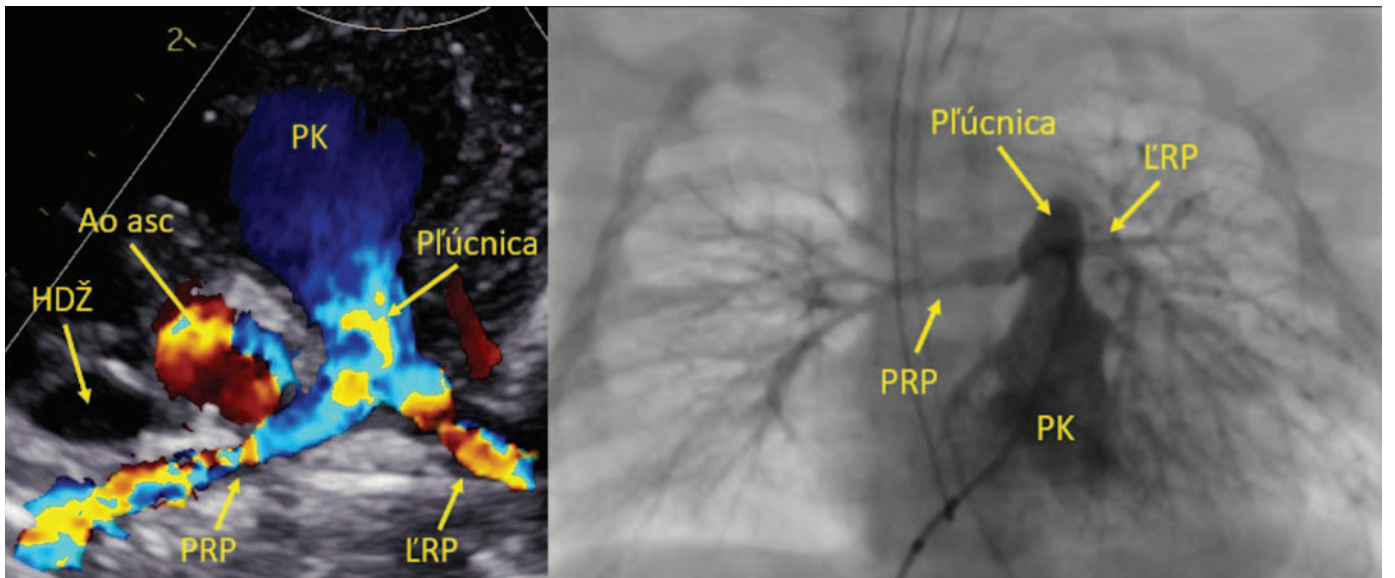
rozšíril supraaortálny úsek ascendentnej aorty. Výhodou tejto techniky je obnovenie prietoku bez potreby využitia cievnych náhrad.<sup>(7)</sup> Pre presné zobrazenie koronárnych artérií predoperačne je možné doplniť echokardiografiu aj o CT-koronarografiu, prípadne sa dá priechodnosť overiť peroperačným nasondovaním ostia koronárnej artérie.<sup>(7,8)</sup> Závažná koronárna stenóza je chirurgicky korigovaná ostioplastikou, rozšírením odstupe koronárnej artérie pomocou cievnej záplaty. U pacientov po operácii SVAS je dôležité následné sledovanie vzhľadom na riziko rozvoja myokardiálnej ischémie v dôsledku pooperačne vzniknutej stenózy koronárnej artérie.<sup>(8,9)</sup>

Stenóza pľúcnice (PS) je podľa lokalizácie delená na stenózu kmeňa alebo stenózu vetiev pľúcnych artérií. Pre diagnostiku a hodnotenie závažnosti stenózy využívame echokardiografické vyšetrenie. Pri nejasných nálezoch je možné pre detailné zobrazenie využiť katetrizačnú angiografiu či CT-angiografiu (obr. 3). V prípade závažnej stenózy pľúcnice dochádza k tlakovému preťaženiu a následnej hypertrofii pravej komory. V súčasnosti je preferované konzervatívne sledovanie asymptomatických pacientov, pretože u pacientov dochádza k spontánnemu poklesu tlakového gradientu na stenóze, čo je podmienené rastom dieťaťa a klesajúcou pľúcnou cievnu rezistenciou.<sup>(6,10,11)</sup> Z intervenčných techník je možné využiť katetrizačnú angioplastiku, ktorej princípom je rozšírenie zúženého miesta pomocou balónika zavedeného po vodiči. Medzi možné komplikácie tejto metódy patrí vznik aneuryzmy alebo ruptúry cievy. Chirurgická terapia PS je vyhradená iba pre komplexné prípady.



Obr. 2: Echokardiografický záznam natívnej supraválvárnej aortálnej stenózy. Kontinuálna dopplerovská echokardiografia demonštruje turbulentný prietok krvi v mieste zúženia. Vrcholový tlakový gradient v oblasti stenózy dosahuje hodnotu 95 mmHg (vľavo). Angiografický záznam supraválvárnej aortálnej stenózy. Žlté šípky ukazujú na výrazne užší kaliber oblasti sínótubulárnej junkcie v porovnaní s anulom aortálnej chlopne (vpravo).

Ao asc – ascendentná aorta, AoCh – aortálna chlopňa, SVAS – supraválvárna aortálna stenóza



Obr. 3: Echokardiografické zobrazenie stenotických ramien pľúcnice u dojčaťa s Williamsovým-Beurenovým syndrómom. Krátka parasternálna projekcia (vľavo). Angiografické zobrazenie stenotických ramien pľúcnice (vpravo). Zdroj: databáza Detského kardiocentra, Bratislava

Ao asc – ascendentná aorta, HDŽ – horná dutá žila, LRP – ľavé rameno pľúcnice, PK – pravá komora, PRP – pravé rameno pľúcnice

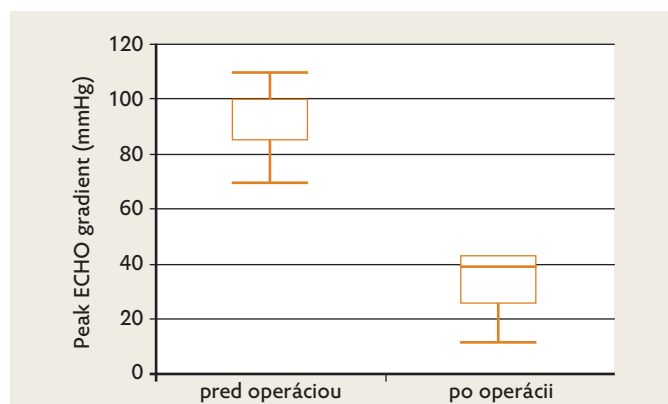


Obr. 4: Katerizačná angiografia znázorňujúca oblúk aorty so zreteľnou koarktáciou. Zdroj: databáza Detského kardiocentra, Bratislava  
Ao asc – ascendentná aorta, AoA – aortálny oblúk, Ao desc – descendentná aorta, KoA – koarktácia aorty

Koarktácia aorty (CoA) je vrodená obštrukcia aorty s typickou lokalizáciou v oblasti aortálneho istmu. Zúženie lumenu vedie k hypertenzii proximálne od zúženia, distálne dochádza k hypotenzii, typicky s oslabenými pulzáciami na dolných končatinách. Z dlhodobého hľadiska CoA vedie k tlakovému preťaženiu ľavej komory a rozvoju kolaterálneho obehu. Základom diagnostiky je echokardiografické vyšetrenie, alternatívou zostáva katerizačná angiografia, resp. CT-angiografia (obr. 4). Kým klasická CoA predstavuje lokalizované zúženie v oblasti aortálneho istmu, pacienti s WBS sú často postihnutí difúznym zúžením aorty a jej vetiev.<sup>(5)</sup> Hlavnou terapeutickou metódou pri hemodynamicky významnom zúžení je chirurgická resekcia stenotického úseku s následnou end-to-end anastomózou. V prípade, ak je aorta hypoplastická, zvažuje sa rozšírenie zúženého miesta pomocou záplaty. U pacientov s rekurentnou koarktáciou (rekoarktáciou) sa väčšinou pristupuje ku katerizačnej intervencii, a to balónovej dilatácii zúženého miesta, pričom pri riziku opätovného zúženia je možné do aorty implantovať stent.

Systémová arteriálna hypertenzia sa vyskytuje u 50 % detí s WBS.<sup>(9,12)</sup> Najčastejšie je asociovaná s koarktáciou aorty a stenózou renálnych artérií, ktoré je dôležité diagnostikovať pre správny manažment liečby. Sonografiu zameranú na prietok v renálnej artérii je odporúčané realizovať u všetkých pacientov po stanovení diagnózy WBS.<sup>(3,11,13)</sup> U pacientov bez štrukturálnych anomálií vzniká hypertenzia v dôsledku zvýšenej cievnej tuhosti. V terapii využívame rôzne skupiny antihypertenzív. Nebolo preukázané, že by niektorá trieda antihypertenzív bola u pacientov s WBS účinnejšia než iné.<sup>(6)</sup> V našom centre preferujeme betablokátoary, ktoré zároveň redukovujú riziko arytmií a náhlejši smrti.<sup>(5,6)</sup> ACE inhibítory je možné nasadiť až po vylúčení bilaterálnej stenózy renálnych artérií, keďže môžu zhoršiť renálnu perfúziu.<sup>(11)</sup>

Celkové riziko náhlejši srdcovej smrti je 25- až 100-násobne vyššie u pacientov s WBS ako v bežnej populácii.<sup>(5,14)</sup> Zvýšené anesteziologické riziko je prítomné hlavne u pacientov s bilaterálnou obštrukciou výtokových traktov a/alebo stenózou



Obr. 5: Priemerný pokles vrcholového tlakového gradientu 58 mmHg pri porovnaní hodnôt tlakových gradientov v oblasti ascendentnej aorty predoperačne a rok po operácii. Priemerný vrcholový tlakový gradient predoperačne 93,4 mmHg vs. 35,8 mmHg rok po operácii.

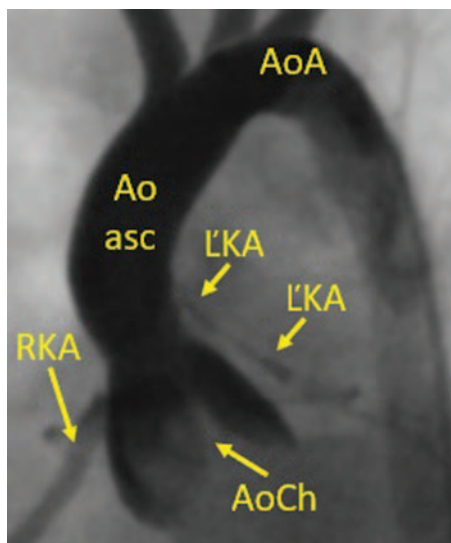
odstupu koronárnych artérií. Riziko súvisí aj s elektrofyziologickými abnormalitami u WBS, ako je supraventrikulárna arytmia, ventrikulárna tachykardia a predĺžený QT interval. Najväčšie riziko hrozí v periprocedurálnom období, preto je dôležité stratifikovať pacientov podľa rizikovosti a dodržiavať špeciálne vedenie celkovej anestézie skúseným anesteziológom pre zníženie celkového rizika.<sup>(6,15)</sup>

## METODIKA

Retrospektívna štúdia s analýzou 20 pacientov s geneticky potvrdenou diagnózou WBS sledovaných a/alebo liečených v Detskom kardiocentre v Bratislave v období 2012–2022. Informácie boli získavané zo zdravotnej dokumentácie pacientov z informačného systému nemocnice. Priemerná doba sledovania pacientov bola 4,7 roka. V rámci štatistického spracovania boli použité základné štatistické ukazovatele ako % výskytu, medián či aritmetický priemer.

## VÝSLEDKY

Kardiálne postihnutie bolo prítomné u 85 % pacientov v našom selektovanom súbore. Miera prežívania všetkých pacientov v sledovanom období bola 100 %. Konštatujeme že najčastejšie sa vyskytujúcou chybou srdca bola SVAS, ktorá bola diagnostikovaná u 3/20 (65 %) pacientov, z toho 7 pacientov malo SVAS typu presýpacích hodín a 6 pacientov SVAS typu „long segment“. Chirurgickú intervenciu podstúpilo 7/13 (54 %) pacientov so SVAS, a to konkrétne aortoplastiku podľa Myersa. U všetkých pacientov došlo k štatisticky významnému poklesu vrcholového tlakového gradientu v oblasti ascendentnej aorty, medián poklesu bol 58 mmHg, priemerný vrcholový tlakový gradient predoperačne bol 93,4 mmHg a rok po operácii 35,8 mmHg (obr. 5). Reoperáciu nepodstúpil ani jeden zo siedmich operovaných pacientov v sledovanom období.



Obr. 6: Katerizačná angiografia – koronarografia znázorňujúca hypoplastickú až stenotickú ľavú koronárnu artériu (LKA); priemer približne 1mm. Zdroj: databáza Detského kardio-centra, Bratislava

AoCh – aortálna chlopňa, AoA – aortálny oblúk, Ao asc – ascendentná aorta, LKA – ľavá koronárna artéria, RKA – pravá koronárna artéria

Druhou najčastejšou kardiovaskulárnou chybou v našom súbore bola PS, ktorá bola zaznamenaná u 10/20 (50 %) prípadov. 3/10 (30 %) pacientov so stenózou pľúcnice podstúpilo katetrizačnú balónovú angioplastiku bez štatisticky významnej redukcie gradientu. Reintervencia bola realizovaná u jedného pacienta pre komplexné periférne stenózy prítomné takmer vo všetkých segmentoch pľúcnych tepien. U žiadneho pacienta s PS nebol realizovaný kardiochirurgický zákrok. U všetkých pacientov so stenózou pľúcnice bol počas sledovania zaznamenaný významný pokles tlakového preťaženia pravej komory v dôsledku spontánneho rastu pľúcnicových artérií. Diagnostickú katetrizáciu s cieľom overiť tlakový gradient medzi pravou komorou a periférnymi časťami pľúcnice podstúpilo 9/20 (45 %) pacientov. Komplikácie či už v úvode do celkovej anestézie, alebo v priebehu vyšetrenia boli pozorované u 3/9 (33 %) pacientov, a to prechodná AV blokáda, komorová tachykardia s hypotenziou a hemodynamická instabilita vyžadujúca KPR.

Koarktácia aorty bola v našom súbore pacientov diagnostikovaná u 3/20 (15 %) pacientov. U všetkých troch pacientov bola realizovaná resekcia koarktácie s end-to-end anastomózou. Reintervenciu vyžadovali dve tretiny pacientov. Prvý pacient bol reoperovaný po 5 rokoch od primárneho výkonu pre pretrvávajúci tlakový gradient 30 mmHg v mieste koarktácie a pre závažnú hypertenziu, v priemere 170/84 mmHg. Ako reoperačný postup bola zvolená chirurgická resekcia. Druhému pacientovi bola po 2 mesiacoch od chirurgického zákroku zistená rekoarktácia s významným tlakovým gradientom 83 mmHg počas diagnostickej katetrizácie a z tohto dôvodu bola následne realizovaná balónová angioplastika, avšak s minimálnym poklesom gradientu. Po 14 rokoch od primárneho výkonu bola realizovaná reintervenčná katetrizácia s implantáciou stentgraftu do oblasti CoA s výborným výsledkom a znížením tlakového gradientu na 4 mmHg.

Stenózu ľavej koronárnej artérie mali v našom súbore diagnostikovanú 2/20 (10 %) pacientov. U oboch pacientov bola súčasne v náleze prítomná SVAS. Jeden pacient podstúpil kardiochirurgickú ostioplastiku perikardiálnou záplatou

na zahraničnom pracovisku pre kritickú odstupovú stenózu ľavej koronárnej artérie (LKA) (obr. 6) s mitrálnou regurgitáciou vzniknutou na podklade ischemie ľavej komory, s dobrým pooperačným výsledkom. Druhý pacient mal počas operácie SVAS sondovaním overené voľné ústie do LKA, preto zákrok na LKA nebol realizovaný.

Systémová arteriálna hypertenzia bola diagnostikovaná u 10/20 (50 %) pacientov v našom súbore. Betablokátorom v monoterapii bolo liečených 7/10 (70 %) pacientov, 3/10 (30 %) vyžadovali kombinovanú liečbu, z toho jeden pacient vyžadoval trojkombináciu antihypertenzív pre závažnú formu hypertenzie.

## DISKUSIA

Naše výsledky sa zhodujú s údajmi uvádzanými v zahraničnej literatúre. Prevalencia kardiovaskulárnych abnormalít u detí s Williamsovým–Beurenovým syndrómom je 80 %, (16–18) pričom supraavalvárna aortálna stenóza sa vyskytuje u 45–75 % pacientov.<sup>(17,18)</sup> Prevalencia stenózy pľúcnice je najvyššia v prvom roku života (60 %),<sup>(20)</sup> neskôr klesá približne na 15 %.<sup>(19)</sup>

Pacienti s hemodynamicky významnou SVAS boli úspešne liečení kardiochirurgickým zákrokom – interdigitáciou podľa Myersa. Medián poklesu vrcholového gradientu zodpovedá výsledkom publikovaným v medzinárodných štúdiách.<sup>(7,20)</sup> U väčšiny pacientov so stenózou pľúcnice nebola potrebná intervencia. Naše pozorovania sú v súlade s publikovanými dátami, ktoré opisujú nízku efektivitu balónovej angioplastiky pľúcnice či jej vetiev<sup>(21)</sup> a neodporúčajú katérové intervencie pri natívnej stenóze pľúcnice.<sup>(6)</sup> Viacero štúdií potvrdilo spontánny pokles tlakového gradientu medzi pravou komorou a perifériou pľúcnic bez potreby intervencie na pľúcnici.<sup>(6,17,22,23)</sup>

Závažné komplikácie počas katetrizácie v celkovej anestézii sme zaznamenali u 33 % pacientov, čo poukazuje na zvýšené riziko invazívnych výkonov u detí s WBS.<sup>(6,14)</sup> Systémová hypertenzia sa vyskytla u približne polovice pacientov, čo korešponduje s publikovanými údajmi.<sup>(6,11)</sup> V našom centre sa betablokátor ukázali ako efektívna a bezpečná liečba, pričom iba u časti pacientov bola potrebná kombinovaná antihypertenzívna terapia.

Limitáciou našej štúdie je skutočnosť, že do súboru boli zaradené deti s WBS odoslané na kardiologické vyšetrenie do Detského kardio-centra. To mohlo viesť k nadhodnoteniu výskytu kardiovaskulárnych abnormalít, keďže časť pacientov mohla byť vyšetrená a následne vyradená už rajónnym kardiológom bez potreby odoslania do špecializovaného centra. Z tohto dôvodu naše výsledky neodrážajú skutočnú incidenciu kardiovaskulárneho postihnutia v celej populácii detí s WBS, ale charakterizujú spektrum postihnutia v selektovanej klinickej kohorte.

## ZÁVER

Hemodynamicky významná supraavalvárna aortálna stenóza, koarktácia aorty a závažné ostiálne stenózy koronárnych artérií môžu byť u väčšiny pacientov s Williamsovým–Beurenovým

syndrómom úspešne riešené kardiochirurgicky. Naproti tomu hemodynamická významnosť stenózy pľúcnice a jej ramien s rastom dieťaťa spontánne klesá. Ak sa aj počas prvých mesiacov života realizujú katetrizačné intervencie na pľúcnici či jej ramenách, efekt zákroku nebýva významný. Intervencie by preto mali byť vyhradené len pre závažne stenózy pľúcnice s pretrvávajúcimi suprasystémovými tlakmi v pravej komore v období aspoň niekoľko mesiacov.

Vzhľadom na relatívne vysoké riziko závažných komplikácií spojených s celkovou anestéziou je vhodné preferovať

neinvasívne zobrazovacie metódy, najmä echokardiografiu a CT-angiografiu bez nutnosti využitia celkovej anestézie. Každý výkon v celkovej anestézii by mal byť starostlivo zvažovaný a v prípade nutnosti realizovaný skúseným anesteziológom v kontrolovaných podmienkach s dôrazom na prevenciu hypotenzie.

Pacienti s Williamsovým-Beurenovým syndrómom vyžadujú dlhodobé kardiologické sledovanie, ktoré umožňujú včas identifikovať reziduálne obštrukcie, systémovú hypertenziu či známky myokardiálnej ischémie. |

## LITERATÚRA

1. **Strømme P, Bjørnstad P, Ramstad K.** Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17(4): 269–271.
2. **Martens MA, Wilson SJ, Reutens DC.** Research Review: Williams syndrome: a critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; 49: 576–608.
3. **Kucharovicova E, Olejník P.** Kardiovaskulárne aspekty Williamsovho-Beurenovho syndrómu. *Pediatrica pre prax* 2022; 23(6): 1–7.
4. **Pober BR.** Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med* 2010; 362: 239–252.
5. **Collins RT.** Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Circulation* 2013; 127(21): 2125–2134.
6. **Collins RT, Gravenhorst V, Faury G, et al.** Clinical care for cardiovascular disease in patients with Williams-Beuren syndrome. *J Am Heart Assoc* 2024; 13: e036997.
7. **Scott DJ, Campbell DN, Clarke DR, et al.** Twenty-year surgical experience with congenital supraaortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2009; 87(5): 1501–1508.
8. **Mainwaring RD, Collins RT, Patrick WL, et al.** Surgical repair of coronary artery ostial stenosis in patients with Williams and elastin arteriopathy syndromes. *Ann Thorac Surg* 2021; 111(1): 274–279.
9. **Federici D, Ranghetti A, Merlo M, et al.** Coronary artery involvement of Williams syndrome in infants and surgical revascularization strategy. *Ann Thorac Surg* 2016; 101(1): 359–61.
10. **Geggel RL, Gauvreau K, Lock JE.** Balloon dilation angioplasty of peripheral pulmonary stenosis associated with Williams syndrome. *Circulation* 2001; 103(17): 2165–2170.
11. **Bouchireb K, Boyer O, Bonnet D, et al.** Clinical features and management of arterial hypertension in children with Williams-Beuren syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 434–438.
12. **Kozel BA, Danback JR, Waxler JL, et al.** Williams syndrome predisposes to vascular stiffness modified by antihypertensive use and copy number changes in NCF1. *Hypertension* 2014; 63(1): 74–79.
13. **Furusawa EA, Esposito CSL, Honjo RS, et al.** Diagnosis and management of systemic hypertension due to renovascular and aortic stenosis in patients with Williams-Beuren syndrome. *Rev Assoc Med Bras* 2018; 64(8): 723–728.
14. **Wessel A, Gravenhorst V, Buchhorn R, et al.** Risk of sudden death in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet A* 2004; 127A: 234–237.
15. **Ponsonnard S.** Williams syndrome. *Anaesth Intensivmed* 2021; (Suppl 15): 1–4.
16. **Pasqua AD, Rinelli G, Toscano A, et al.** New findings concerning cardiovascular manifestations emerging from long-term follow-up of 150 patients with the Williams-Beuren syndrome. *Cardiol Young* 2009; 19: 563–565.
17. **Figuroa JDR, Vijayalakshmi IB, Ramesh S, et al.** Cardiovascular spectrum in Williams-Beuren syndrome. *Tex Heart Inst J* 2008; 35: 279–285.
18. **Collins RT, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ.** Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105: 874–878.
19. **Collins RT, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ.** Cardiovascular abnormalities, interventions, and long-term outcomes in infantile Williams syndrome. *J Pediatr* 2010; 156: 253–258.e1.
20. **Deo SV, Burkhart HM, Schaff HV, et al.** Late outcomes for surgical repair of supraaortic stenosis. *The Annals of Thoracic Surgery* 2012; 94(3): 854–9.
21. **Cunningham JW, McElhinney DB, Gauvreau K, et al.** Outcomes after primary transcatheter therapy in infants and young children with severe bilateral peripheral pulmonary artery stenosis. *Circ Cardiovasc Interv* 2013; 6: 460–467.
22. **Wessel A, Pankau R, Kececioğlu, D, et al.** Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 52(3): 297–301.
23. **Lee CL, Lin SM, Chen MR, et al.** Long-term cardiovascular findings in Williams syndrome: a single medical center experience in Taiwan. *J Pers Med* 2022; 12(5): 817.