

PRIKAZ SLUČAJA – CASE REPORT

Holt-Oram sindrom - značaj rane dijagnoze
Holt-Oram Syndrome-Significance of Early Diagnosis**Bojana Cokić**

Zdravstveni Centar Zaječar, Dečije odeljenje, Zaječar, Srbija

Sažetak **Uvod:** Holt-Oram sindrom (HOS) je genetski sindrom. Nasleđuje se autosomno-dominantno. Bolest nastaje zbog mutacije gena TBX5 (T-box) na dugom kraku hromozoma 12 (12q24.1), važnog za razvoj srca i gornjih ekstremiteta. Incidenca je 1:100 000 novorođenčadi i spada u retke bolesti. Karakteriše se malformacijama gornjih ekstremiteta-displazija šake (nedostatak palca, trifalangealni palac, nemogućnost pozicije palca) i defekt radijusa ili ulne, izuzetno sa fokomelijom. Izraženost pojedinih simptoma u spektru kliničke slike Holt-Oram sindroma izraženija je ako je majka nosilac mutacije. Uz Holt-Oram sindrom se opisuju srčane mane. Najčešća srčana mana je defekt atrijalnog septuma (ASD).

Prikaz slučaja: U radu je prikazan devetogodišnji dačak koji je primljen u Dečije odeljenje Zdravstvenog centra Zaječar radi ispitivanja malog rasta. Pri kliničkom pregledu, pored malog rasta se zapaža karakterističan fenotip. Ima deformitet palca desne šake i hipoplaziju radijusa. Na srcu se auskultacijom registruje sistolni šum. Potvrđena je dijagnoza Holt-Oram sindroma. Ultrazvučnim pregledom srca utvrđen je atrijalni septalni defect (ASD). Predloženu operaciju na srcu roditelji odbijaju.

Zaključak: Uloga neonatologa je da u slučaju anomalija palca šake ili gornjih ekstremiteta posumnja i na moguću srčanu manu i da roditelje uputi na dalje multidisciplinarno ispitivanje koje uključuje i molekularno-genetičko ispitivanje. Pravovremena stručna pomoć roditeljima već u porodilištu, uz upućivanje na kvalitetno multidisciplinarno ispitivanje i praćenje, osnova je savremenog zbrinjavanja novorođenčeta rođenog sa retkom bolešću.

Ključne reči: Holt-Oram sindrom, autosomno-dominantno oboljenje, mutacija gena TBX5

Summary **Introduction:** Holt-Oram syndrome (HOS) is a genetic syndrome. It is inherited autosomally dominantly. The disease is caused by a mutation in the TBX5 gene (T-box) on the long arm of chromosome 12 (12q24.1), important for the development of the heart and upper extremities. The incidence is 1:100,000 newborns and is a rare disease. It is characterized by malformations of the upper extremities-hand dysplasia (lack of the thumb, triphalangeal thumb, inability to position the thumb) and a defect of the radius or ulna, exceptionally with phocomelia. The expression of certain symptoms in the spectrum of the clinical picture of Holt-Oram syndrome is more pronounced if the mother is a carrier of the mutation. Heart defects are described along with Holt-Oram syndrome. The most common heart defect is atrial septal defect (ASD).

Case report: The paper presents a nine year-old boy who was admitted to the Children 's Department in the Zaječar for examination of small stature. On clinical examination, in addition to small growth, a characteristic phenotype is observed. He has a deformity of the thumb of his right hand and hypoplasia of the radius. Systolic murmur is registered on the heart by auscultation. The diagnosis of Holt-Oram syndrome has been confirmed. Ultrasound examination of the heart revealed atrial septal defect (ASD). The parents refuse the proposed heart surgery.

Conclusion: The role of the neonatologist is to suspect a possible heart defect in the case of anomalies of the thumb or upper extremities and to refer parents to further multidisciplinary testing, which includes molecular genetic testing. Timely professional assistance to parents already in the maternity hospital, with reference to quality multidisciplinary examination and monitoring, is the basis of modern care for newborns born with a rare disease.

Key words: Holt-Oram syndrome, autosomal dominant disease, TBX5 gene mutation

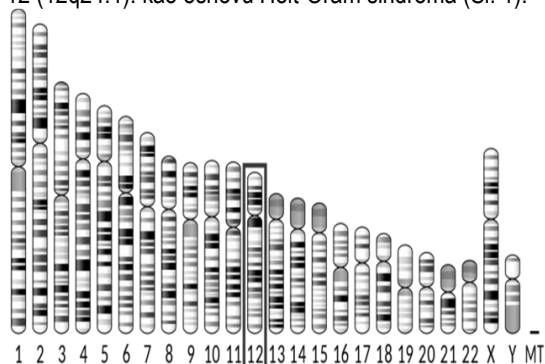
Uvod

Holt-Oram sindrom (HOS) je genetski sindrom. Poznat i kao sindrom ruka-srce. Nasleđuje se autosomno-dominantno. Incidenca je 1:100 000 novorođenčadi i spada u retke bolesti. Karakteriše se malformacijama gornjih ekstremiteta-displazija šake (nedostatak palca, trifalangealni palac,

nemogućnost pozicije palca) i defekt radijusa ili ulne, izuzetno sa fokomelijom. Holt-Oram sindrom su prvi put opisali britanski lekari Mary Clayton Holt i Samuel Oram 1960. godine, kao "porodična srčana bolest s malformacijama kostura". Oni su u četiri generacije iste porodice opisali defekt atrijalnog septuma (ASD) udružen sa

urođenim anomalijama palca koji su u istoj ravni sa ostalim prstima i s terminalnom falangom koja je zakrivljena prema unutra (1). Od tad je prijavljeno više od 300 slučajeva i oko 50 novih mutacija gena (5,6). Ovaj sindrom u našoj literaturi opisali su Zergollem i saradnici 1979. Godine.

1997. godine (Basson et al., 1997; Li et al., 1997) opisuju mutaciju gena TBX5 (T-box) na dugom kraku hromozoma 12 (12q24.1) kao osnovu Holt-Oram sindroma (Sl. 1).



Slika 1. Homozom 12, Traka 12q24.1

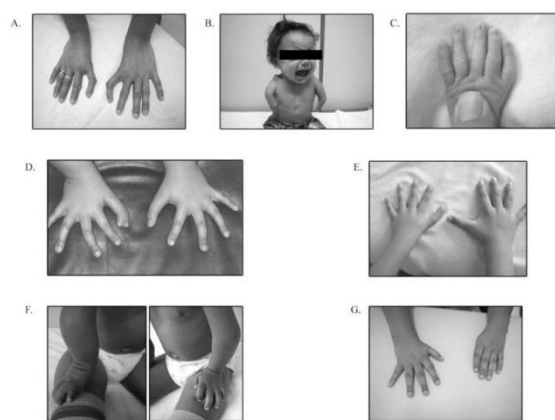
Picture 1. Chromosome 12, Band 12q24,1

Gen TBX5 proizvodi protein koji je odgovoran za pravilan razvoj srca i gornjih ekstremiteta pre rođenja. TBX5 gen kodira transkripcioni factor-protein koji kontroliše ekspresiju drugih gena. Ovaj protein ima posebno važnu ulogu u razvoju ekstremiteta, pošto se smatra da je glavni deo procesa distinkcije nogu i ruku što omogućava njihovo formiranje na pravilnim pozicijama. Dok je TBX5 gen eksprimiran samo u regionu gornjih ekstremiteta, srodan gen TBX4 eksprimiran je samo u regionu donjih ekstremiteta. Mutacije u TBX5 genu uzrokuju Holt-Oram sindrom, poremećaj prednjih ekstremiteta koji takođe utiče i na razvoj srca (11). Simptomi bolesti reflektuju poremećaj u normalnom procesu regionalne specifikacije (interpretacija signala koji govori grupi ćelija gde se one nalaze u odnosu na druge ćelije embriona), (5,6).

Bolest nastaje zbog mutacije transkripcijskog faktora TBX5, važnog za razvoj srca i gornjih ekstremiteta. Odgovorni gen lociran je na dugom kraku 12. hromosoma, uz do sada opisanih oko 50 mutacija. Grupa T-box-gena ima ključnu ulogu u ljudskom embrionalnom razvoju, posebno u diferencijaciji zadnjeg mezoderma, aksijalnom razvoju i kontroli pravilne migracije ranih embrionalnih ćelija. Čak u 40% slučajeva Holt-Oram sindroma reč je o novim mutacijama (8). Genotipizacija TBX5 pokazuje visoku osjetljivost i specifičnost za Holt-Oram sindrom, uz obaveznu korelaciju s kliničkom slikom bolesti. Mutacije ovoga gena uzazivaju prevremeni prekid kodona s posledičnom sintezom kraćeg proteinskog lanca, zbog čega nastaju srčane i skeletne anomalije tipične za poremećaje transkripcijskih činioca vezanih uz T-box-porodicu gena (12, 14, 15). Dosadašnja istraživanja nisu pokazala uticaj spoljašnjih uzroka na pojavu ove bolesti. Bez obzira na varijabilnost kliničke slike, uvek su zahvaćeni gornji ekstremiteti, zbog toga što mutirani gen utiče na embrionalni razvoj u 4. i 5. nedelji trudnoće, kada donji ekstremiteti još nisu diferencirani.

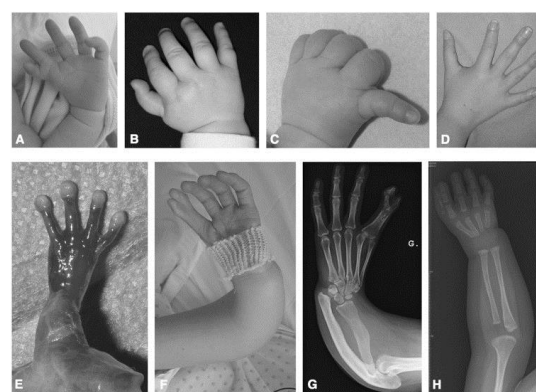
Klinička slika

Holt-oram sindrom spada u retke bolesti. Karakteriše se malformacijama gornjih ekstremiteta- displazija šake (nedostatak palca, trifalangealni palac, nemogućnost pozicije palca) i defekt radijusa ili ulne, izuzetno sa fokomelijom (3.). Izraženost pojedinih simptoma u spektru kliničke slike Holt-Oram sindroma izraženija je ako je majka nosilac mutacije. Bez obzira na varijabilnost kliničke slike, uvek su zahvaćeni gornji ekstremiteti, zbog toga što mutirani gen utiče na embrionalni razvoj u 4. i 5. nedelji trudnoće, kada donji ekstremiteti još nisu diferencirani. Anomalije mogu biti jednostrane i obostrane, simetrične i asimetrične. Skeletni simptomi mogu biti i klinički sasvim beznačajni pa se katkad otkriju slučajnim radiološkim nalazom u kasnijem životnom uzrastu (Sl. 2, 3).



Slika 2. Klinička slika

Picture 2. Clinical picture



Slika 3. Klinička i radiološka slika

Picture 3. Clinical and X-ray picture

UZ Holt-Oram sindrom se opisuju neke anomalije velikih krvnih sudova, pre svega njihova hipoplazija, najčešće gornje i donje šuplje vene i koronarnih arterija, a ređe koarktacija i hipoplazija aorte. Anomalije razvoja pluća mogu varirati od vrlo blagih pa sve do ageneze pluća i respiratorne insuficijencije (9). Najčešća srčana mana je defekt atrijalnog septuma (ASD).

Pri kliničkom pregledu se zapaža karakterističan fenotip dečaka sa malim rastom. Telesna visina iznosi 116 cm (P < 3), telesna masa 22 kg (P 10). Ima deformitet palca desne šake i hipoplaziju radijusa (Slika 3). Na srcu se auskultacijom registruje sistolni šum. Na osnovu kliničkog nalaza radi se o Holt-Oram sindromu. Radi konačne dijagnoze dečak se upućuje u višu zdravstvenu ustanovu. Potvrđena je dijagnoza Holt-Oram sindroma. Ultrazvučnim pregledom srca utvrđen je atrijalni septalni defect (ASD). Predloženu operaciju na srcu roditelji odbijaju.

Može se javiti ventrikularni septalni defekt (VSD), ductus arteriosus persistens (DAP), Coarctatio aortae. Udružene srčane mane, ali ređe (13). Mogu se opisati anomalije velikih krvnih sudova, prije svega hipoplazija, najčešće gornje i donje šuplje vene i koronarnih arterija, kao i hipoplazija aorte (12, 13, 14, 15). Opisane su i anomalije u razvoju pluća (9), od veoma blagih do ageneze pluća i respiratorne insuficijencije. U Brazilu je Frota Filho sa saradnicima 1999. godine opisala pojavu izolovane eozinofilije u dvoje pacijenta sa Holt-Oram sindromom, u istoj porodici. Možda je pojava slučajna, ali otvara pitanje pojave i drugih etiopatogenetskih mehanizama u pacijenata sa Holt-Oram sindromom (4).

Dijagnoza se postavlja ranim prepoznavanjem kliničkih simptoma koji mogu biti udruženi sa srčanim Manama (7, 10). Preporučuje se genetička konsultacija. Prenatalnom dijagnozom može se dedektovati srčana mana ploda u roditelja koji imaju Holt-Oram sindrom. Gentska obrada se preporučuje jer više od 70% osoba s kliničkim dijagnostičkim kriterijima za Holt-Oram sindrom ima mutaciju na TBX5-genu. Preporučuje se i genetska obrada roditelja. Izraženost pojedinih simptoma u spektru kliničke slike Holt-Oram sindroma izraženija je ako je majka nosioc mutacije.

Najvažniju ulogu, kako u postavljanju dijagnoze tako i lečenju ima neonatolog. Lečenje je interdisciplinarno i uključuje ortopedsku, kardiološku, hiruršku i fizijatrijsku obradu, uz kvalitetan i trajan nadzor nadležnog pedijatra primarne zdravstvene zaštite.

Katkad je potrebna i psihološka potpora roditeljima, kao i savetovanje sa roditeljima i udruženjima slično obolele dece (16, 19).

Prikaz slučaja

U radu je prikazan devetogodišnji dačak koji je primljen u Dečije odeljenje Zdravstvenog centra Zaječar radi ispitivanja malog rasta (Sl. 4, 5).

Porodica prikazanog dečaka nema druge članove porodice sa istim znacima oboljenja. Nakon postavljene dijagnoze roditelji odbijaju svaku saradnju, najverovatnije iz razloga što žive u sredini gde je neprijatno reći da dete ima neku manu.



Slika 4 . Dečak sa Holt-Oram sindromom
Picture 4. Boy with Holt-Oram syndrome



Slika 5. Malformacija gornjeg ekstremiteta
Picture 5. Malformation of the upper extremity

Zaključak

Uloga neonatologa je da u slučaju anomalija palca šake ili gornjih ekstremiteta posumnja i na moguću srčanu manu i da roditelje uputi na dalje multidisciplinarno ispitivanje koje uključuje i molekularno-genetičko ispitivanje (18).

Pravovremena stručna pomoć roditeljima već u porodilištu, uz upućivanje na kvalitetno multidisciplinarno ispitivanje i praćenje, vođenja registara (17, 19), osnova je savremenog zbrinjavanja novorođenčeta rođenog sa retkom bolešću.

Literatura

1. Mary Holt and Samuel Oram. Familial heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J*. 1960 Apr;22(2):236-42. PMID: 14402857, PMCID: PMC1017650
2. Charles A. Goldfarb, Lindley B. Wall. HOLT-ORAM SY. *Journal of Hand Surgery*, 2014, Vol 39, Issue 8, P1646-1648.
3. G Virdis, M Dessolet, S Dessolet, G Ambrosini, E Cosmi, P L Cherchil, G Capobianco. Holt Oram syndrome: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016;43(1):137-9. PMID: 27048037
4. Binoy Shankar, MD, Euden Bhutia, MD, Dinesh Kumar, MD, Sunil Kishore, MD, and Shakti Pad Das, MD. Holt-Oram Syndrome: A Rare Variant. *Iran J Med Sci*. 2017 Jul; 42(4): 416–419. PMCID: PMC5523052, PMID: 28761211
5. Clémence Vanlerbergh, Anne-Sophie Jourdain, Jamal Ghoumid and all. Holt-Oram syndrome: clinical and molecular description of 78 patients with *TBX5* variants. *Eur J Hum Genet*. 2019 Mar; 27(3): 360–368. PMCID: PMC6460573 PMID: 30552424
6. Guan-nan He, Xue-yan Wang, Min Kang, Xi-min Chen, Na Xi, Jing Zhao, and Xi Chen. Prenatal Diagnosis of Holt-Oram Syndrome With a Novel Mutation of *TBX5* Gene: A Case Report. *Front Pediatr*. 2021; 9: 737633. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.737633>
7. Sarah Obican, Lindsay Maggio. Holt-Oram Syndrome. *Obstetric Imaging: Fetal Diagnosis and Care (Second Edition)*, 2018, Pages 557-559 DOI:10.1016/B978-0-323-44548-1.00132-7
8. Camille Cenni, Stephanie Andres, Maja Hempel and all. *TBX3* and *TBX5* duplication: A family with an atypical overlapping Holt-Oram/ulnar-mammary syndrome phenotype. *Eur J Med Genet*. 2021 Jul;64(7):104213. PMID: 33930582, DOI: 10.1016/j.ejmg.2021.104213
9. Xu Qin, Wang Wei, and Gong Fangqi. Horseshoe Lung Associated With Holt-Oram Syndrome. *Iran J Pediatr*. 2015 Apr; 25(2). PMCID: PMC4505999, PMID: 26195995
10. Ayokunle Osonuga, Jeffrey K. Arhin, Gloria C. Okoye, and Adebayo Da'Costa. Possible Holt-Oram Syndrome: Missed Prenatal Diagnosis and Sub-Optimal Management in a Poor-Resourced Hospital. *Balkan Medical Journal (Vol. 36, Issue 3)*, May 2019. PMCID: PMC6528524, PMID: 30873826
11. Won Kyoung Jhang, Beom Hee Lee, Gu-Hwan Kim and all. Clinical and molecular characterisation of Holt-Oram syndrome focusing on cardiac manifestations. *Cardiol Young*. 2015 Aug; 25(6):1093-8. PMID: 25216260, DOI: 10.1017/S1047951114001656
12. Marilena Renata Spiridon, Antoniu Octavian Petris and all. Holt-Oram Syndrome With Multiple Cardiac Abnormalities. *Cardiol Res*. 2018 Oct; 9(5): 324–329. PMCID: PMC6188042, PMID: 30344832
13. Marilena Renata Spiridon¹, Antoniu Octavian Petris^{1,2}, Eusebiu Vlad Gorduza and all. Holt-Oram Syndrome With Multiple Cardiac Abnormalities. *Cardiol Res*. 2018 Oct;9(5):324-329. PMID: 30344832, PMCID: PMC6188042, DOI: 10.14740/cr767w
14. Paweł Tyczyński, Ilona Michałowska, Barbara Miłosz-Wieczorek, Piotr Hoffman, Adam Witkowski. Holt-Oram syndrome, bicuspid aortic valve, and patent ductus arteriosus. *Kardiologia Pol* 2021;79(12):1395-1396. PMID: 34599494, DOI: 10.33963/KP.a2021.0118
15. Paweł Tyczyński, Ilona Michałowska, Barbara Miłosz-Wieczorek, Piotr Hoffman, Adam Witkowski. Holt-Oram syndrome, bicuspid aortic valve, and patent ductus arteriosus. *Polish Heart Journal*, Vol 79, No 12 (2021). PMID: 34599494, DOI: 10.33963/KP.a2021.0118
16. Igor Stefanović, Aleksa Milić, Kristina Matejić, Ida Jovanović. Successful surgical closure of an aortopulmonary window associated with Holt-Oram syndrome in adulthood. *Vojnosanit Pregl* 2018; 75(7): 730–733 <https://doi.org/10.2298/VSP160926361S>
17. F. D. Tucker, J. K. Morris and all. EUROCAT: an update on its functions and activities. *J Community Genet*. 2018 Oct; 9(4): 407–410. PMCID: PMC6167264, PMID: 29736796
18. Edin Međedović, Amer Iglica, Nedim Begić, Mahmutbegović Emir. Holt-Oram Syndrome: The Importance of Prenatal Detection. *Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. May 2020. 14(2):172-174. DOI:10.5005/jp-journals-10009-1644
19. Ingeborg Barisic, Ljubica Boban, Ruth Greenlees and all. Holt Oram syndrome: a registry-based study in Europe. *Orphanet J Rare Dis*. 2014; 9: 156. PMCID: PMC4245183, PMID: 25344219

Primljen/Received: 18.2.2022.

Prihvaćen/Accepted: 13.3.2022.

Correspondance to:

Prim. Dr Bojana Cokić, pedijatar
19 000 Zaječar, Đure Salaja, 24/4
Mail: laboca@mts.rs
