

Zespół Holt-Orama, czy może prowadzić do NZK?

Joanna Kwiatkowska, Dominka Kozdroń

Katedra i Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca UCK/GUMed

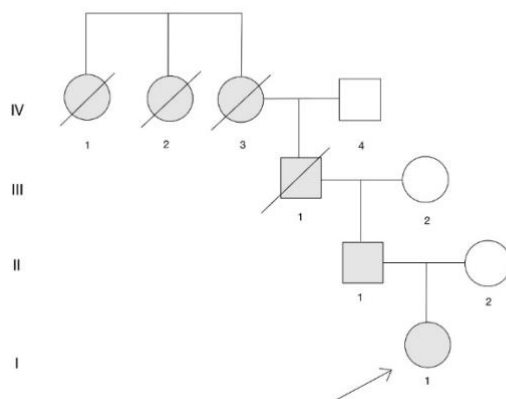
Zespół Holt-Orama (HOS) dotyczy 1/100 000 żywych urodzeń. Jest to zespół wad genetycznych dziedziczony autosomalnie dominująco. U 70% pacjentów z tym zespołem występuje heterozygotyczny patogenny wariant w genie TBX5 znajdującym się na długim ramieniu 12 chromosomu (12q24.1). Gen ten koduje białko t-Box5, które jest czynnikiem transkrypcyjnym regulującym ekspresję genów odpowiedzialnych za prawidłowy rozwój serca i kończyn. Z tego powodu w obrazie klinicznym pacjentów z tym zespołem możemy stwierdzić defekty kończyny górnej, wrodzone wady serca oraz zaburzenia przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Diagnozę stawiamy na podstawie obecności defektów w przedosiowej części kończyny górnej oraz obciążonego wywiadu rodzinnego w kierunku występowania wrodzonych wad serca oraz na wynikach diagnostyki molekularnej. Malformacje kończyny górnej występują jednostronnie, obustronnie symetryczne lub niesymetryczne w postaci od trójpaliczowego kciuka lub jego braku do fokomelii. Może również dochodzić do zaburzeń rozwoju kości a przez to nieadekwatnej długości kończyny górnej. Jest to spowodowane aplazją lub hipoplazją kości promieniowej, połączeniem lub nieprawidłowym rozwojem kości nadgarstka oraz kłębu. Może również dochodzić do zaburzeń w pronacji (rotacji wewnętrznej) i supinacji (rotacji zewnętrznej), nieprawidłowego przeciwstawiania kciuka, ograniczeniu ruchomości stawu ramiennego. U wszystkich osób z tym zespołem dochodzi do nieprawidłowości w budowie kości nadgarstka i może być to jedyny objaw choroby.

Wrodzone wady serca dotyczą natomiast 75% pacjentów z HOS i objawiają się ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej (ASD II) lub ubytkiem przegrody międzykomorowej (VSD) o różnej wielkości i lokalizacji. Ubytek przegrody międzyprzedsionkowej często jest powiązany z izomeryzmem serca. Były również przypadki pacjentów z sinicznymi wadami serca jak atrezja zastawki trójdzielnej oraz przełożenie wielkich pni tętniczych. Osoby z HOS z wrodzoną wadą serca jak i osoby bez wrodzonych wad serca znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia zaburzeń rytmu i przewodzenia. Wśród wymienianych zaburzeń przewodzenia możemy znaleźć : bradykardię zatokową, blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, który może generować do wyższego stopnia z lub bez towarzyszącego migotania przedsionków oraz arytmie komorowe i nadkomorowe, które nie są

częstym objawem pacjentów z HOS, ale mogą wystąpić. W literaturze jest opisany przypadek 5 letniego chłopca z obustronnym brakiem kości promieniowej i prawostronną hipoplazją kości ramiennej oraz z 7 mm ubytkiem przegrody międzykomorowej z dwukierunkowym przepływem przez ubytek i poszerzeniem prawego przedsionka bez nadciśnienia płucnego, u którego przy przyjęciu do szpitala zaobserwowano duszność, kołatanie serca i tachykardią nadkomorową. U tego pacjenta podczas hospitalizacji doszło kilkakrotnie do epizodu częstoskurczu z wąskim QRS (SVT), który wymagał podaży adenozyiny i zastosowania kardiowersji. U dziecka na podstawie kryteriów klinicznych stwierdzono HOS z SVT i zastosowano profilaktykę nawrotu arytmii.

Dodatkowo w ostatnich doniesieniach mówi się o patogennym wariancie TBX5 związanym z kardiomiopatią rozstrzeniową (DCM) niezwiązaną z niedokrwieniem. W literaturze opisano 8 pacjentów z 4 niepowiązanych ze sobą rodzin u których wykryto atypowy fenotyp HOS (dominujący fenotyp kardiologiczny).

W naszej obserwacji mamy czteropokoleniową rodzinę (Ryc. 1) z fenotypowymi cechami HOS (Ryc. 2), potwierdzoną mutacją TBX5 (TBX5 c.441_448dup, p.(Arg150Ilefs*3 - likely pathogenic) i z wywiadem nagłych zgonów w rodzinie. Dziadek naszego probanda (III.1) z fenotypowymi cechami HOS i AVB III zmarł nagle. Od wczesnego dzieciństwa stwierdzano u niego istotną bradykardię i AVB III, ale pacjent nie wyrażał zgody na zabezpieczenie stymulatorem podobnie jak ojciec probanda (II.1), u którego w wieku 27 lat implantowano endokawitarny układ stymulujący serce DDDR.



Ryc. 2 Rodzowód rodziny probanda

IV. 1 nagły zgon w wieku 60 lat; fenotypowe cechy HOS

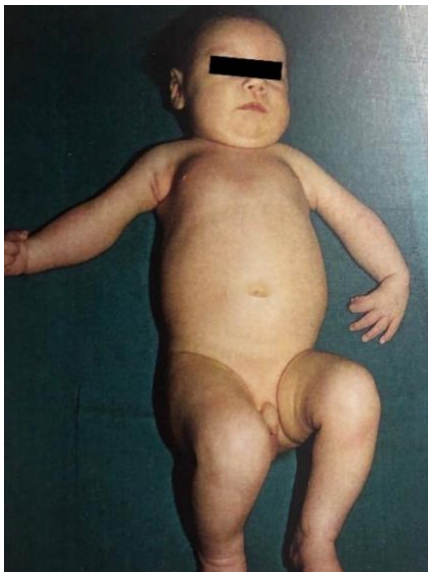
IV.2 nagły zgon w wieku 35 lat; fenotypowe cechy HOS

IV.3 nagły zgon w wieku 40 lat; fenotypowe cechy HOS

III.1 nagły zgon w wieku 47 lat; fenotypowe cechy HOS

II.1 ojciec probanda; fenotypowe cechy HOS; stan po operacji kardiochirurgicznej ASD II, AVBI

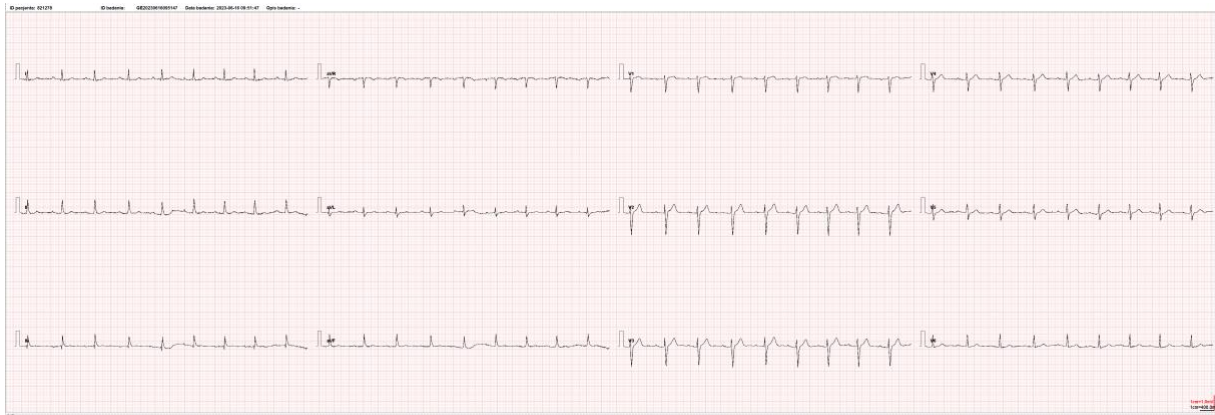
I.1 proband; fenotypowe cechy HOS; stan po operacji kardiochirurgicznej ASD II w niemowlęctwie, AVBI



Ryc. 1. Zdjęcie ojca probanda (II.1) fenotypowe cechy HOS

Rozpoznanie przedoperacyjne u ojca probanda (II.1): Zespół Holt-Orama. Stan po kardiochirurgicznym zamknięciu ASD II w 1996 r. Skąpoobjawowa bradykardia zatokowa z zastępczym rytmem węzłowym, AVB I (Ryc. 3), epizody rozkojarzenia komorowo-przedsionkowego w zapisach Holter- EKG.

Wywiad nagłych zgonów w rodzinie (Ryc. 1). Decyzją konsylium - pacjent został zakwalifikowany do implantacji DDDR proMRI.



Ryc. 3 EKG ojca probanta (II.1). Blok przedsionkowo- komorowy I stopnia

Przed zabiegiem wykonano wenografię splotu podobojczykowego po lewej stronie. Stwierdzono brak drożności - splot krążeniem obocznym, wypełnia się dopiero żyła podobojczykowa głęboko pod stawem obojczykowo-mostkowym. Wykonano wenografię splotu podobojczykowego z prawej strony - potwierdzono drożność splotu prawostronnego i implantowano układ DDD (Ryc. 4) i (Ryc. 5).



Ryc. 4. RTG ojca probanta (II.1) z endokawitarnym układem stymulującym serce DDDR, projekcja przednio-tylna



Ryc. 5. RTG ojca probanta (II.1) z endokawitarnym układem stymulującym serce DDDR, projekcja boczna

Proband (I.1) ze względu na istotną hemodynamicznie wrodzoną wadę serca: ASD II został poddany zabiegowi kardiochirurgicznemu w pierwszym roku życia z dobrym efektem. W kilkuletnim monitorowaniu metodą Holter-ekg wykazano stały AVBI.

Podsumowanie

Opieka nad pacjentem z zespołem Holt-Orama jest zindywidualizowana i oparta na symptomatologii. Wykorzystuje się wielodyscyplinarną współpracę z udziałem kardiologa, chirurgów, kardiochirurgów, terapeutów zajęciowych, fizjoterapeutów i ortopedów. Badanie echokardiograficzne powinno być wykonywane co jeden do pięciu lat u osób z wadami serca, a badanie elektrokardiograficzne corocznie w celu wykrycia zaburzeń przewodzenia.

Testy genetyczne i poradnictwo dla rodziców mogą ułatwić podejmowanie decyzji dotyczących reprodukcji i/lub być bardziej czujnymi podczas ciąży. Jeśli diagnoza została postawiona u rodzica, powinno się zaoferować badanie przesiewowe prenatalne. Potomstwo osoby dotkniętej jest narażone na 50% ryzyko wystąpienia objawów. Dzięki poradnictwu genetycznemu możemy również określić ryzyko ponownego wystąpienia wad w rodzinie, co stanowi istotny element profilaktyki, a w niektórych sytuacjach możemy zapobiec NZK. Zgromadzona do tej pory wiedza wskazuje na to, że pacjenci z zespołem HOS wymagają długoterminowego nadzoru kardiologicznego, gdyż łagodne zmiany w obrębie kończyn górnych mogą być połączone z poważnymi konsekwencjami kardiologicznymi.

Zainteresowanych zapraszamy do lektury poniższych artykułów.

Linki do literatury:

1. Clinical and molecular characterisation of Holt–Oram syndrome focusing on cardiac manifestations

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25216260/>

2. Holt-Oram Syndrome: An Incidental Diagnosis

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9185177/>

3. TBX5 variant with the novel phenotype of mixed-type total anomalous pulmonary venous return in Holt-Oram Syndrome and variable intrafamilial heart defects

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35514310/>

4. A Rare Variant and Unusual Presentation of Holt Oram Syndrome in a Child

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9719589/>

5. Familial dilated cardiomyopathy associated with pathogenic TBX5 variants: Expanding the cardiac phenotype associated with Holt–Oram syndrome

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32449309/>