

ρίαρχη διαταραχή της εμβρυολογικής ανάπτυξης, με διεισδυτικότητα 100%, που χαρακτηρίζεται από σκελετικές και καρδιακές ανωμαλίες και το 85% των περιπτώσεων αφορά σε νέες μεταλλάξεις.² Το HOS παρουσιάζει μεγάλο εύρος κλινικών εκδηλώσεων, ακόμη και στην ίδια οικογένεια.³

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Έγκυος, ηλικίας 34 ετών, δευτεροτόκος, προσήλθε για πρώτη φορά στη Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική του ΓΝ Βόλου σε ηλικία κύησης 39 εβδομάδων, με έναρξη τοκετού. Ο τοκετός διεξήχθη φυσιολογικά και το θήλυ νεογνό παρουσίαζε φωκομέλεια άνω άκρων (εικ. 1). Από τον υπερηχοκαρδιογραφικό έλεγχο του νεογνού διαπιστώθηκε δευτερογενής τύπος μεσοκολπικής επικοινωνίας (ostium secundum). Η μητέρα και το άλλο άρρεν τέκνο της οικογένειας είχαν φυσιολογικό φαινότυπο, ενώ ο πατέρας εμφάνιζε δυσπλαστικές ανωμαλίες των άνω άκρων, μικρότερης όμως βαρύτητας από αυτές του νεογνού. Πιο συγκεκριμένα, ο πατέρας παρουσίαζε υποπλασία αντιβραχίων άμφω, υποπλασία αντίχειρα δεξιά, απλασία θέναρος αριστερά,

Σύνδρομο Holt-Oram

Κ. Νταφόπουλος,¹ Μ. Μπούληπου,²
Δ. Κουτσογιάννης,¹ Γ. Γεωργαδάκης¹

¹Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική,
Γενικό Νοσοκομείο Βόλου

²Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα

A case of Holt-Oram syndrome

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: Σύνδρομο Holt-Oram

Το σύνδρομο Holt-Oram (HOS) περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1960¹ και η συχνότητά του είναι περίπου 1/100.000 γεννήσεις ζώντων.² Είναι μια αυτόσωμη, κυ-



Εικόνα 1. Το προσβεβλημένο νεογνό με τη φωκομέλεια άμφω. Τα κάτω άκρα είναι φυσιολογικά και δεν διαπιστώνονται επισκοπικά άλλες φαινοτυπικές ανωμαλίες.

τετραδακτυλία αριστερά και παραμόρφωση των οστών του καρπού αριστερά. Ο υπερηχοκαρδιογραφικός έλεγχος του πατέρα έδειξε μικρού βαθμού μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Στο οικογενειακό δένδρο τόσο της μητέρας όσο και του πατέρα δεν αναφέρονταν παρόμοια περιστατικά.

Οι καρυοτυπικοί έλεγχοι όλων των μελών της οικογένειας, καθώς και του νεογνού, ήταν φυσιολογικοί.

Από το συνδυασμό των χαρακτηριστικών σκελετικών ανωμαλιών των άνω άκρων και των καρδιακών ανωμαλιών, καθώς και τη διαπίστωση της κληρονομικής-γενετικής βάσης της νόσου, τέθηκε η διάγνωση του HOS.

ΣΧΟΛΙΟ

Το HOS (Mendelian Inheritance in Man No. 142900) ανήκει στον τύπο I της ευρύτερης ομάδας των συνδρόμων καρδιάς-χειρών (heart-hand syndromes), η οποία περιλαμβάνει 4 τύπους (I, II ή σύνδρομο Tabatznik, III ή Spanish type heart-hand syndrome και IV).⁴ Ο κάθε τύπος διακρίνεται από το χαρακτηριστικό συνδυασμό διαπλαστικών ανωμαλιών και κλινικών ευρημάτων. Οι σκελετικές ανωμαλίες του HOS αφορούν στα άνω άκρα και διακυμαίνονται σε σοβαρότητα από ήπιες ανωμαλίες και παραμορφώσεις των οστών του καρπού, ανωμαλίες του αντίχειρα, μέχρι τις ανωμαλίες των κεντρικών τμημάτων των άνω άκρων, όπως η φωκομέλεια. Οι βλάβες των άνω άκρων συνήθως είναι αμφοτερόπλευρες και ασύμμετρες, με την αριστερή πλευρά του ασθενούς να εκδηλώνει τη βαρύτερη κλινική εικόνα. Οι καρδιακές ανωμαλίες διακυμαίνονται σε σοβαρότητα, από ασυμπτωματικές διαταραχές της αγωγιμότητας, μέχρι πολλαπλές δομικές βλάβες με υπαρκτό τον κίνδυνο του αιφνιδίου θανάτου και οι οποίες απαιτούν χειρουργική επέμβαση. Οι πιο συχνές καρδιακές ανωμαλίες είναι ο δευτερογενής τύπος μεσοκοιλιακής επικοινωνίας, η μεσοκοιλιακή επικοινωνία και η τετραλογία του Fallot.^{2,5} Υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας των σκελετικών και αυτής των καρδιακών ανωμαλιών.³

Το 1994 βρέθηκε ότι το υπεύθυνο γονίδιο για το HOS εδράζεται στο χρωμόσωμα 12 (θέση 12q2).⁶ Το 1997 ταυτοποιήθηκε το γονίδιο *TBX5*, στη θέση 12q24.1, ως το αίτιο του συνδρόμου.⁷ Το γονίδιο *TBX5* είναι μέλος της οικογένειας των γονιδίων *T-box*, από τα οποία 7 τουλάχιστον είναι κοινά στον άνθρωπο και στο ποντίκι. Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν την παραγωγή μιας N-τελικής δεσμευτικής του DNA πολυπεπτιδικής περιοχής, η οποία ονομάζεται *T-box* και παίζει αποφασιστικό ρόλο στην ανθρώπινη εμβρυολογική εξέλιξη. Διάφορα γονίδια της οικογένειας *T-box* έχουν βρεθεί σε σπονδυλωτά και ασπόνδυλα ζώα. Μελέτες στο ποντίκι δείχνουν τον καθοριστικό ρόλο των γονιδίων *T-box* στη διαφοροποίηση των ιστών, τη μορφογένεση και την οργανογένεση.⁸

Το *TBX5* βρέθηκε να εκφράζεται στον καρδιακό σωλήνα και τα αναπτυσσόμενα άνω άκρα ανθρώπινων εμβρύων από τις μέρες 26 έως 52 της κύησης.⁵ Μέχρι σήμερα, 12 μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί ως υπεύθυνες για το HOS (HGMD, <http://archive.uwcm.ac.uk/uwcm/mg/hgmd0.html>). Οι περισσότερες είναι παρανοηματικές (missense) και παράγουν πρόωρα ένα κωδικόνιο διακοπής της μετάφρασης, με αποτέλεσμα την παραγωγή ενός κολοβωμένου πολυπεπτιδίου. Φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των μεταλλάξεων που έχουν ταυτοποιηθεί και του αντίστοιχου φαινότυπου.⁸

Η λεπτομερειακή υπερηχογραφική μελέτη του σκελετικού συστήματος και της καρδιάς του εμβρύου μπορεί με επιτυχία να ανιχνεύσει και να εκτιμήσει τη σοβαρότητα των βλαβών στο HOS. Η φωκομέλεια είναι δυνατό να διαγνωστεί στο 1ο τρίμηνο, ενώ στην πλειονότητά τους τα περιστατικά με HOS εντοπίζονται μεταξύ 22ης και 30ής εβδομάδας.^{9,10}

Συμπερασματικά:

- Από τη μελέτη του γενεαλογικού δένδρου του πατέρα, προκύπτει ότι σε αυτόν επισυνέβη η νέα μετάλλαξη.
- Το HOS παρουσίαζε διαφοροποιημένη φαινοτυπική εικόνα στην ίδια οικογένεια και ήταν πιο επιδεινωμένη στον απόγονο.
- Η σωστή εκτίμηση και διάγνωση του συνδρόμου του προσβεβλημένου πατέρα, η κατάλληλη γενετική καθοδήγηση του ζευγαριού (η πιθανότητα σε κάθε κύηση για γέννηση προσβεβλημένου νεογνού είναι 50%) και η ουσιαστική συμβολή των υπερήκων θα είχαν επιτύχει την έγκαιρη προγεννητική διάγνωση του HOS στη συγκεκριμένη κύηση.

ABSTRACT

A case of Holt-Oram syndrome

K. DAFPOULOS,¹ M. BOULBOU,²

D. KOYTSOGIANNIS,¹ G. GEORGADAKIS¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology,
State General Hospital of Volos

²Department of Internal Medicine, State
General Hospital of Larissa, Larissa Greece

Archives of Hellenic Medicine 2001, 18(6):600-602

Holt-Oram syndrome is a rare autosomal dominant disorder with 100% penetrance, characterized by upper-limb abnormalities and cardiac defects. The case is reported of an affected neonate with a more severe phenotypic expression than her affected father, with a brief review of the relevant literature. The mother presented for the first time when in labor. The neonate exhibited bilateral phocomelia and a secundum atrial septal defect. The paren-

ts had one other child, a boy with no defects. From the pedigree study it is concluded that the father is the new mutation. Adequate prenatal care and specifically ultrasound examination, which were lacking in this pregnancy, would have easily identified this severe form of Holt-Oram syndrome.

.....
Key words: Holt-Oram syndrome

Βιβλιογραφία

1. HOLT M, ORAM S. Familial heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J* 1960, 22:236–242
2. BASSON CT, COWLEY GS, SOLOMON SD, WEISSMAN B, POZNANSKI AK, TRAILL TA ET AL. The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome). *N Engl J Med* 1994, 330: 885–891
3. NEWBURY-ECOB R, LEANAGE R, RAEBURN JA, YOUNG ID. Holt-Oram syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet* 1996, 33:300–307
4. McKUSICK VA. *Mendelian inheritance in man: catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes*. 10th ed. John Hopkins University Press, Baltimore, 1992:850–852
5. LI QY, NEWBURY-ECOB RA, TERRET JA, WILSON DI, CURTIS ARJ, YI CH ET AL. Holt-Oram syndrome is caused by mutations in *TBX5*, a member of the Brachyury (T) gene family. *Nat Genet* 1997, 15:21–29
6. TERRETT JA, NEWBURY-ECOB R, CROSS GS, FENTON I, RAEBURN JA, YOUNG ID ET AL. Holt-Oram syndrome is a genetically heterogeneous disease with one locus mapping to human chromosome 12q. *Nat Genet* 1994, 6:401–404
7. BASSON CT, BACHINSKY DR, LIN RC, LEVI T, ELKINS JA, SOULTS J ET AL. Mutations in human *TBX5* cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet* 1997, 15:30–35
8. BASSON CT, HUANG T, LIN RC, BACHINSKY DR, WEREMOWICZ S, VAGLIO A ET AL. Different *TBX5* interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96:2919–2924
9. MULLER LM, DE JONG G, VAN HEERDEN KM. The antenatal ultrasonographic detection of the Holt-Oram syndrome. *S Afr Med J* 1985, 68:313–315
10. BRONS JT, VAN GEIJN HP, WLADIMIROFF JW, VAN DER HARTEN JJ, KWEE ML, SOBOTKA-PLOJHAR M ET AL. Prenatal ultrasound diagnosis of the Holt-Oram syndrome. *Prenat Diagn* 1988, 8:175–181

Corresponding author:

K. Dafopoulos, 26 Stenimahou street, GR-413 34 Larissa, Greece