

Holt-Oram sindromas – literatūros apžvalga ir klinikinis atvejis

D. Serapinas*

E. Puišytė**

**Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikos genetikos sektorius; Mykolo Romerio universitetas*

***Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikos genetikos sektorius*

Santrauka. Holt-Oram sindromas yra genetinis sutrikimas, kurį sukelia TBX5 geno mutacija. Liga nustatoma pagal klinikinius požymius – viršutinių galūnių (rankų ir plaštakų) malformacijas ir širdies struktūrinius ir (arba) širdies laidžiosios sistemos vystymosi sutrikimus. TBX5 geno mutacija patvirtinama genetiniais molekuliniais tyrimais. Straipsnyje pateikiamas Holt-Oram sindromo klinikinis atvejis LSMUL Kauno klinikose, kai motina nėštumo metu vartojo teratogeniškai veikiančią medžiagą natrio valproatą ir valproinę rūgštį.

Raktažodžiai: Holt-Oram sindromas, TBX5, nėštumas, valproinė rūgštis, folio rūgštis.

Neurologijos seminarai 2014; 18(60): 144–147

IVADAS

Holt-Oram sindromas (HOS) apima keletą simptomų, susijusių su viršutinių galūnių (plaštakų ir rankų) ir širdies anomalijomis. Dėl to šis sindromas dar vadinamas rankų-širdies sindromu (ang. *Heart-hand syndrome*). Nustatyta, kad HOS sukelia TBX5 geno mutacija [1–3]. Šis sindromas pasitaiko 1 iš 100 000 gyventojų, yra paveldimas autosominiu dominantiniu būdu, bet 85 % atvejų priskiriama *de novo* mutacijoms [4].

TBX5 GENO FUNKCIJOS

TBX5 genas randamas 12q24.1 chromosomoje. Jis priklauso T-box genų šeimai ir veikia kaip transkripcijos faktorius, kuris svarbus kardiogenezėje ir formuojantis galūnėms. Dėl geno mutacijos gaminamas nenormalios erdvinės struktūros baltymas, kuris negali atlikti savo funkcijų, arba stabdoma baltymo sintezė [2, 3, 5].

Dažniausios TBX5 geno mutacijos yra missense, nonsense, delecija ar struktūrinis geno vietos persitvarkymas chromosomoje, pvz., geno inversija:

- missense – taškinė DNR mutacija, kurios metu pakitęs nukleotidas pakeičia vienos amino rūgšties kodoną į kitokios amino rūgšties kodoną;
- nonsense – taškinė DNR mutacija, kurios metu vienas pakitęs nukleotidas pakeičia amino rūgšties kodoną į stop-kodoną, dėl kurio sustabdoma mRNR sintezė anksčiau laiko;
- delecija – tokia mutacija, kurios metu yra prarandama tam tikra DNR seka ar dalis chromosomos [6].

Normalios embriogenezės metu TBX5 geno produktas T-box baltymas aktyvina DNR dalis, atsakingas už rankų vystymąsi, širdies augimą, ypač atrioventrikulinių pertvarų, atskiriančių kairią ir dešinę širdies dalis, formavimąsi. Taip pat T-box baltymas turi įtakos širdies laidžiosios sistemos vystymuisi [7]. Dėl to, įvykus mutacijai, lemiančiai HOS, matomi tam tikri sindromui būdingi požymiai.

HOLT-ORAM SINDROMO KLINIKINIAI POŽYMIAI

Holt-Oram sindromui būdingos pažeidimo vietos yra viršutinės galūnės, širdies anatominė struktūra ir jos laidžioji sistema. Viršutinių galūnių pakitimai gali būti aiškiai ma-

Adresas:

*Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Pulmonologijos ir imunologijos klinikos genetikos sektorius
Eivenių g. 2, Kaunas, LT-50009*

tomi apžiūros metu arba jiems nustatyti reikalinga rentgenograma. Plaštakų ir rankų deformacijos būna vienoje ar abiejose pusėse, simetriškos arba ne. Dažniau pasitaiko nenormali dilbio ir pirštų pozicija, įvairūs riešo kaulų, stipinkaulio, nykščių vystymosi sutrikimų, tokių kaip trifalanginis nykštys ar jo nebuvimas, deriniai. Gali būti riboti peties sąnario judesiai. Retais atvejais HOS metu galūnių malformacijos gali būti didelės, kai galūnių viršutinė dalis neišsivysto ir matoma tik dalis redukuotos galūnės. Tai vadinama fokomelija. Širdies struktūriniai vystymosi sutrikimai pasitaiko 75 % individų su HOS. Dažniausiai tai būna širdies prieširdžių (atrioseptalinis) ir skilvelių (ventrikuloseptalinis) pertvarų defektai, kurių dydis, vieta ir skaičius gali būti įvairūs. Malformacijos širdyje sutrikdo normalią jos funkciją, dėl to galimi tam tikri sindromai, pvz., Fallot tetrada, kuri apima skilvelių pertvaros defektą, aortos vietos pakitimą, plaučių kamieno susiaurėjimą ir dešiniojo skilvelio hipertrofiją. Širdies laidžiosios sistemos sutrikimams būdingi požymiai yra ritmo sulėtėjimas ar pagreitis – bradikardija ar tachikardija. Taip pat būna įvairaus laipsnio atrioventrikulinė (AV) blokada, kuri, laikui bėgant, gali progresuoti iki visiškos AV blokados. Širdies laidžiosios sistemos sutrikimai galimi ir tada, kai nėra struktūrinių širdies pakitimų, arba jie gali atsirasti vėlesniame amžiuje [2]. Dėl to rekomenduojama periodiškai tikrinti širdies veiklą EKG ir echoskopijos tyrimais.

Holt-Oram sindromui būdingi klinikinių požymių deriniai yra labai įvairūs, todėl buvo tyrinėjama, kas lemia vieno ar kito fenotipo pasireiškimą. Literatūroje pateikiami duomenys [5] apie HOS fenotipo ir mutacijos vietos ryšį nurodo, kad pakitimai arčiau baltymo N- galo sukelia ryškesnes širdies malformacijas, ir, priešingai, arčiau C- galo esantys pakitimai labiau sukelia galūnių vystymosi sutrikimų. Tai reiškia, kad HOS klinikinių požymių atsiradimui svarbios įtakos turi TBX5 geno produkto, t. y. transkripcijos faktoriaus, ir jo taikinio vietos sąveika.

HOLT-ORAM SINDROMO DIAGNOSTIKA

Holt-Oram sindromas diagnozuojamas remiantis klinikiniais požymiais ir yra patvirtinamas genetiniais molekuliniais tyrimais.

Klinikiniai simptomai nustatomi iš apžiūros, šeiminės anamnezės ir taikant instrumentinius tyrimus: rankų rentgenogramą, kardioechoskopiją ir elektrokardiogramą [2].

Genetiniai molekuliniai tyrimai taikomi klinikinės diagnozės patvirtinimui, norint identifikuoti genetinius pakitimus, kai matomi rankų ir širdies defektai, ir prenatalinei diagnostikai, kai šeimoje žinoma mutacija arba ultragarsu matomi būdingi vaisiaus galūnių ir širdies vystymosi pakitimai.

Galimi genetiniai molekuliniai tyrimai HOS patvirtinti yra TBX5 geno sekvenavimas ir vektorinė lyginamoji ge-

nomo hibridizacija (angl. *array CGH*). Tiriamoji medžiaga paprastai imama iš kraujo arba prenatalinei diagnostikai iš vaisiaus vandenių. Iš ląstelių išskirta genetinė medžiaga dauginama polimerazės grandinine reakcija. Mutacijos tikrinamos TBX5 geno 2–9 egzonuose. Vektorinė lyginamoji genomo hibridizacija yra greitesnis (trunka 3–4 sav., o sekvenavimas – 6–7 sav.) ir paprastesnis metodas, todėl šis tyrimas pasirenkamas dažniau. Tyrimų jautrumas yra 74 %, taigi ne visi HOS atvejai yra patvirtinami genetiškai [8, 9].

HOLT-ORAM SINDROMO KLINIKINIS ATVEJIS LSMUL KAUNO KLINIKOSE

Pacientė yra pirmas vaikas šeimoje, gimęs 40 nėštumo savaitę, Cezario pjūvio operacijos metu, 53 cm ūgio ir 3090 g svorio. Mergaitei buvo paskirta gydytojo genetiko konsultacija dėl matomų įgimtų vystymosi sutrikimų.

Šeiminė anamnezė. Motina nuo 14 m. serga epilepsija ir nėštumo metu vartojo Depakine 500 mg po 1,5 tab. Depakine veiklioji medžiaga yra natrio valproatas ir valproinė rūgštis. Vienas iš vaisto šalutinių poveikių yra teratogeniškumas.

Apžiūra. Abi plaštakos fleksinėje kontraktūroje, nėra nykščių, abiejose rankose yra alkūnkaulių redukcija, pirštų klinodaktilija, nagų hipoplazija. Taip pat deformuoti ir kojų pirštai. Veide matomi neryškiai įstriži akių plyšiai, nedidelis hipertelorizmas, plokščia nosies nugarėlė, ilgesnis filtras ir mikrognatija (1 pav.).

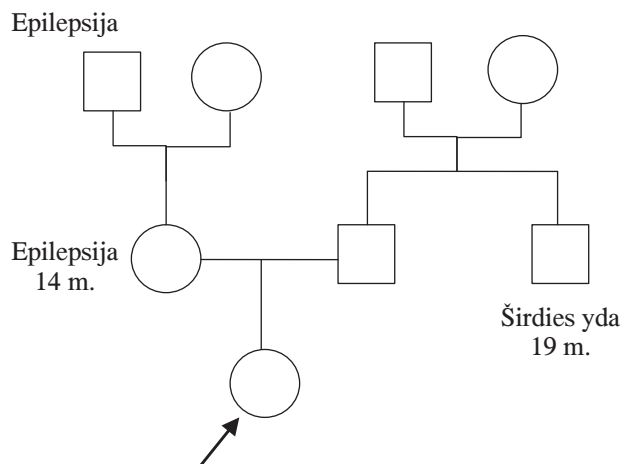
Kardiologo konsultacija. Pacientei nustatyta įgimta širdies yda – Fallot tetrada. Dėl to 2013 m. vasario mėn., kai mergaitei buvo 2 mėnesiai, atlikta radikali operacija.

Genealogija. Neinformatyvi, šeimoje Holt-Oram sindromo atvejų anksčiau nenustatyta (2 pav.).

Genetinis molekulinis tyrimas. TBX5 taškinė geno mutacija nenustatyta. (Tyrimas atliktas VUL Santariškių klinikų Medicininės genetikos centre. Šio centro laborato-



1 pav. Matomos rankų malformacijos: abi plaštakos fleksinėje kontraktūroje, redukuoti alkūnkauliai, nesusiformavę nykščiai, klinodaktilija.



2 pav. Genealogija

rijos teigimu, TBX5 geno mutacijos nustatomos 75 % Holt-Oram sindromo atvejų.).

Remiantis klinikiniais požymiais, nustatytas Holt-Oram sindromas.

GYDYMAS IR PRIEŽIŪRA

Holt-Oram sindromo atveju galimas tik simptominis gydymas, t. y. chirurginis defektų šalinimas. Tam būtinas glaudus bendradarbiavimas tarp gydytojų genetikų, kardiologų, ortopedų ir plastikos chirurgų. Rekomenduojamas periodinis kardiologų stebėjimas dėl galimų širdies laidžiosios sistemos sutrikimų atsiradimo. Taip pat pacientui reikia stengtis suteikti kuo geresnes reabilitacijos ir integracijos sąlygas [2].

DISKUSIJA APIE VALPROINĖS RŪGŠTIES TERATOGENINĮ POVEIKĮ IR FOLINĘ RŪGŠTĮ

Valproinė rūgštis (valproatas) yra pirmos kartos antiepilepsinis vaistas, dažniausiai skiriamas gydyti epilepsijai ir kai kurioms psichiatrinėms ligoms (pvz., bipoliniam sutrikimui). Valproinė rūgštis pasižymi geru veiksmingumu, tačiau buvo pastebėtas šios medžiagos šalutinis poveikis. Ypač jis pavojingas nėštumo laikotarpiu, kadangi veikia teratogeniškai [10].

Valproinės rūgšties teratogeninis poveikis iki galo dar nėra išaiškintas, tačiau šios medžiagos vartojimas nėštumo metu yra siejamas su nervinio vamzdelio, širdies, galūnių defektais ir kitais apsigimimo požymiais. Viena iš teratogeninio poveikio mechanizmo hipotezių yra tai, kad valproinė rūgštis inhibuoja histonų deacetilazę, dėl to pakinta genų, atsakingų už chondrogenezę ir osteogenezę, raiška. Toks epigenetinis pakitimas sąlygoja galūnių vystymosi deformacijas [11].

Taip pat daromi tyrimai, kurie siekia nustatyti ryšį tarp vystymosi defektų ir valproinės rūgšties paros dozės. Re-

miantis tyrimų rezultatais, didesnės (t. y. viršijančios 1000 mg) valproinės rūgšties paros dozės vartojimas lemia dažnesnius vystymosi sutrikimus. Dėl to nėštumo metu, jei neįmanoma nutraukti vaistų vartojimo, rekomenduojama skirti mažiausią veiksmingą valproinės rūgšties dozę [12, 13].

Nustatyta, kad didesnę malformacijų riziką turi anti-epilepsinių vaistų polifarmakoterapija, ypač kai vaistų derinyje yra valproinė rūgštis, negu monoterapija. Todėl rekomenduojama geriau skirti ne tik mažiausią veiksmingą vaisto dozę, bet ir gydyti tik vienu pasirinktu antiepilepsiniu vaistu.

Pastebėta, kad nėštumo metu vartoti antiepilepsiniai vaistai sukelia panašias malformacijas, kaip ir atsiradusias neįvartojant jokių vaistų. Dažniausiai tai širdies, griaučių, urogenitalinės sistemos ir galvos bei veido deformacijos. Tačiau nustatyta, kad nervinio vamzdelio vystymosi defektai dažniau pasitaiko nėščiosioms vartojant valproinę rūgštį [14, 15].

Šis valproinės rūgšties poveikis nerviniam vamzdeliui siejamas su vaisto poveikiu į folatų metabolizmą, tad nėštumo metu labai svarbu, kad motinos kraujo serume būtų pakankamas folatų kiekis. Tam, kad neišsivystytų jų trūkumas, rekomenduojama folinės rūgšties paros dozė yra 0,4 mg. Tačiau nėra įrodyta, kad toks paros folatų kiekis sumažina vaisiaus nervinio vamzdelio defektų atsiradimo riziką, kai nėščioji vartoja antiepilepsinius vaistus [16]. Neatsižvelgiant į tai, buvo daromi tyrimai, kuriais buvo siekiama nustatyti pakankamą folatų dozę, apsaugančią nuo nervinio vamzdelio vystymosi defektų. Dabar, nors tyrimais pagrįstų įrodymų dar nėra, folinės rūgšties rekomenduojama skirti iki 5 mg/parą toms nėščiosioms, kurios turi didesnę riziką pagimdyti naujagimį su nervinio vamzdelio defektu. Taip pat svarbu, kad ši terapija būtų pradėta dar prieš nėštumą, todėl sergančioms epilepsija moterims siūloma planuoti šeimą [17].

APIBENDRINIMAS

Vystymosi sutrikimus gali lemti daugybė veiksnių, kuriuos atskirai išskirti yra sudėtinga. Taip yra ir straipsnyje aprašytos pacientės atveju. Kadangi TBX5 geno mutacija molekuliniais genetinėmis tyrimais nebuvo nustatyta, Holt-Oram sindromo patvirtinti negalime. Tačiau šiai diagnozei pagrįsti užtenka dviejų klinikinių kriterijų, šiuo atveju – viršutinių galūnių vystymosi defektų ir širdies struktūrinių pakitimų (Fallot tetrada). Pacientės vystymosi sutrikimų pagrindimą ypač apsunkina nėštumo metu vartota valproinė rūgštis, kuri taip pat gali sukelti galūnių, širdies ir kitas deformacijas. Jei antiepilepsinių vaistų vartojimo nėštumo metu nutraukti negalima, reikia skirti mažiausią veiksmingą vieno vaisto dozę kartu su folio rūgštimi.

Gauta:
2014 02 18

Priimta spaudai:
2014 03 16

Literatūra

1. A service of the U.S. National Library of Medicine®. Conditions, Holt-Oram syndrome, reviewed December 2009.
2. McDermott DA, Fong JC, Basson CT. GeneReviews™. Initial Posting: July 20, 2004; Last Update: April 4, 2013.
3. Nourzad G, Baghershiroodi M. ARYA. *Atheroscler* 2011; 7(2): 87–92.
4. Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, Weissman B, Poznanski AK, Traill TA, Seidman JG, Seidman CE. The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (Heart-Hand syndrome). *N Engl J Med* 1994; 330: 885–91.
5. Basson CT, Huang T, Lin RC, Bachinsky DR, et al. Different *TBX5* interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(6): 2919–24.
6. The free dictionary by farlex:
<http://encyclopedia.thefreedictionary.com/>
7. Genetics Home References, Genes *TBX5*:
<http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TBX5>.
8. Genetic diagnostic company GeneDx website:
<http://www.genedx.com/test-catalog/available-tests/tbx5-gene-sequencing/>.
9. McDermott DA, Bressan MC, He J, Lee JS, Aftimos S, et al. *TBX5* genetic testing validates strict clinical criteria for Holt-Oram syndrome. *Pediatric Research* 2005; 58: 981–6.
10. Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clinical Biochemistry* 2013; 46(15): 1323–38.
11. Paradis FH, Hales BF. Exposure to valproic acid inhibits chondrogenesis and osteogenesis in mid-organogenesis mouse limbs. *Toxicological Sciences* 2013; 131(1): 234–41.
12. Mawhinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure: European Journal of Epilepsy* 2012; 21(3): 215–8.
13. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE, Lander CM, Eadie MJ. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology* 2013; 81(11): 999–1003.
14. Kluger BM, Meador KJ. Teratogenicity of antiepileptic medications. *Semin Neurol* 2008; 28(3): 328–35.
15. Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010; 362: 2185–93.
16. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *American Journal of Medical Genetics* 2012; 158A(8): 2071–90.
17. O'Brien MD, Gilmour-White SK. Management of epilepsy in women. *Postgrad Med J* 2005; 81: 278–85.

D. Serapinas, E. Puišytė**HOLT-ORAM SYNDROME – LITERATURE REVIEW AND A CASE REPORT****Summary**

Holt-Oram syndrome is caused by *TBX5* gene mutation. This condition is characterized by skeletal abnormalities of the hands and arms (upper limbs) and heart problems. The *TBX5* gene mutation can be confirmed through molecular genetic testing. A case report of Holt-Oram syndrome is represented in Kaunas hospital of LUHS, when mother has been taking a valproic acid during pregnancy.

Keywords: Holt-Oram syndrome, *TBX5*, pregnancy, valproic acid, folic acid.