

# Множественные мальформации сердца у пациента с синдромом Холта–Орама

И.А. Соинов<sup>1</sup>, Д.А. Дульцева<sup>2</sup>, А.В. Лейкехман<sup>1</sup>, А.Н. Архипов<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

## Multiple heart malformations in a patient with Holt–Oram syndrome

I.A. Soyunov<sup>1</sup>, D.A. Dultceva<sup>2</sup>, A.V. Leykekhtman<sup>1</sup>, A.N. Arkhipov<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia;

<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Синдром Холта–Орама – редкое генетическое заболевание, характеризующееся аномалией верхней конечности, врожденными пороками сердца и/или нарушениями проводимости. Заболевание обусловлено мутациями гена *Tbox5* (локализация 12q24.21), которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. Типичными врожденными аномалиями являются дефекты перегородки сердца и изолированная гипоплазия тенара. Представлен клинический случай девочки 7 мес с семейным анамнезом синдрома Холта–Орама: отсутствие I пястной кости левой кисти и множественными пороками развития сердца (дефект межпредсердной перегородки, множественные дефекты межжелудочковой перегородки по типу швейцарского сыра, стенозом аортального клапана). Подробно рассмотрена клиническая диагностика синдрома Холта–Орама, представлен анализ родословной и результаты генетического тестирования ребенка и ближайших родственников.

**Ключевые слова:** дети, синдром Холта–Орама, дефект межпредсердной перегородки, множественные дефекты межжелудочковой перегородки, стеноз аортального клапана, гипоплазия большого пальца левой кисти, ген *Tbox5*, оперативное лечение.

**Для цитирования:** Соинов И.А., Дульцева Д.А., Лейкехман А.В., Архипов А.Н. Множественные мальформации сердца у пациента с синдромом Холта–Орама. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 83–86. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–83–86

Holt–Oram syndrome is a rare genetic disease characterized by an abnormality of the upper limb, congenital heart disease and / or conduction abnormalities. The disease is caused by the mutations in the *Tbox5* gene (allocation 12q24.21), inherited in an autosomal dominant manner. Heart septal defects and isolated thenar hypoplasia are typical congenital malformations. The article describes a clinical case of a 7-month-old girl with a family history of Holt–Oram syndrome: the absence of the first metacarpal bone of the left hand and multiple heart defects (atrial septal defect, multiple defects of the ventricular septum of the Swiss cheese type, aortic valve stenosis). The authors present a detailed clinical diagnosis of Holt–Oram syndrome, as well as genetic analysis and genetic testing of the child and immediate relatives.

**Key words:** children, Holt–Oram syndrome, atrial septal defect, multiple ventricular septal defects, aortic valve stenosis, left thumb hypoplasia, *TBOX5* gene, surgical treatment.

**For citation:** Soyunov I.A., Dultceva D.A., Leykekhtman A.V., Arkhipov A.N. Multiple heart malformations in a patient with Holt–Oram syndrome. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 83–86 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–83–86

Синдром Холта–Орама (Holt–Oram), или синдром сердце–рука, встречается с частотой 1 на 100 тыс. человек и характеризуется морфологическими аномалиями верхних конечностей

© Коллектив авторов, 2020

**Адрес для корреспонденции:** Соинов Илья Александрович – к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, ст. науч. сотр. Центра новых хирургических технологий НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, ORCID: 0000-0003-3691-2848 e-mail: i\_soyunov@mail.ru

Лейкехман Анастасия Владиславовна – врач-кардиолог кардиохирургического отделения врожденных пороков сердца, ст. науч. сотр. Центра новых хирургических технологий НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, ORCID: 0000-0001-9108-7153

Архипов Алексей Николаевич – к.м.н., врач-сердечно-сосудистый хирург, зав. отделением врожденных пороков сердца, ст. науч. сотр. Центра новых хирургических технологий НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина, ORCID: 0000-0003-3234-5436

630055 Новосибирск, ул. Речкуновская, д. 15

Дульцева Дарья Анатольевна – врач-ординатор кафедры медицинской генетики и биологии Новосибирского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7187-2426

630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52

и врожденными пороками сердца [1, 2]. Синдром Холта–Орама – наследственное заболевание, развивающееся вследствие мутации в гене *TBX5*, наследуемой по аутосомно-доминантному типу [1]. Ген локализован на длинном плече хромосомы 12, в регионе 12q24.21 [3]. Большинство случаев синдрома – результат вновь возникшей мутации у пациентов без семейного анамнеза заболевания [1]. Типичными врожденными аномалиями сердца при синдроме Холта–Орама являются дефекты перегородки (чаще всего дефект межпредсердной перегородки – ДМПП) и/или нарушения ритма сердца, особенно в подростковом возрасте [4]. В представленном случае помимо аномалии верхней конечности у ребенка имелись множественные пороки развития сердца, что встречается крайне редко при рассматриваемом синдроме.

**Клинический случай.** Девочка поступила в отделение врожденных пороков сердца в возрасте 7 мес с симптомами сердечной недостаточности – плохая прибавка массы (масса тела 5,4 кг), одышка до 50

в минуту, потливость, частые простудные заболевания. При осмотре отмечено укорочение большого пальца левой верхней конечности относительно правой. На рентгенограмме кистей верхних конечностей выявлено отсутствие I пястной кости левой кисти. По данным эхокардиографии обнаружены вторичный ДМПП диаметром 12 мм, множественные дефекты межжелудочковой перегородки по типу швейцарского сыра (не менее 6 дефектов от 2 до 5 мм), двухстворчатый аортальный клапан, артериальный стеноз с градиентом давления 50 мм рт.ст., артериальный проток 2 мм. Фракция выброса левого желудочка 67%, конечный диастолический объем 22 мл. Расчетное давление в легочной артерии 64 мм рт.ст., соотношение легочного и системного кровотока 3:1. Электрокардиография и 24-часовое холтеровское мониторирование не выявили признаков нарушений ритма сердца.

Родословная семьи ребенка представлена на рисунке. Из анамнеза стало известно, что дедушка (I1) имел признаки синдрома Холта–Орама (клинический диагноз установлен в 24 года): ДМПП, укорочение I пальца левой кисти (закрытие ДМПП не проводилось), погиб в 30 лет в результате дорожно-транспортного происшествия. Бабушка (I2) не имеет клинических проявлений синдрома Холта–Орама. У дяди (II2) имеется синдром Холта–Орама, клинический диагноз установлен в возрасте 14 лет: ДМПП, укорочение I пальца левой кисти, в возрасте 15 лет проведено оперативное лечение (ушивание ДМПП). Матери пробанда (II3) клинический диагноз синдрома Холта–Орама установлен в 12 лет:

ДМПП, укорочение I пальца левой кисти. Пластика ДМПП проведена в 14 лет. Двоюродному брату (III2) с признаками синдрома Холта–Орама (ДМПП, укорочение I пальца левой кисти) клинический диагноз установлен в 1 год; в 2 года осуществлено транскатетерное закрытие ДМПП). Родным братьям пробанда (III3 и III4) клинический диагноз синдрома Холта–Орама (ДМПП, укорочение I пальца левой кисти) установлен в 8 и 10 мес соответственно. Пластика ДМПП и транскатетерное закрытие ДМПП проведены в возрасте 2 и 3 лет соответственно.

Пробанду (III5) на основании анамнеза и клинико-инструментальных данных установлен диагноз синдрома Холта–Орама (ДМПП, аортальный стеноз, укорочение I пальца левой кисти). Девочке и ее родным братьям выполнено молекулярно-генетическое исследование методом секвенирования всего экзома. У обследованных в гене *TBX5* выявлена мутация с.510+5G>T.

На следующие сутки после поступления в клинику ребенку выполнено оперативное вмешательство с применением искусственного кровообращения в объеме комиссуротомии аортального клапана, плоскостной резекции левой и правой створок аортального клапана, закрытия ДМПП заплатой из ксеноперикарда, ушивания дефектов по 2 мм в приточной, отточной и трабекулярной частях мышечной перегородки. Множественные апикальные дефекты были закрыты заплатой из ксеноперикарда путем выключения верхушки из циркуляции. Контрольная чреспищеводная эхокардиография после операции показала остаточный дефект межжелудочковой пере-

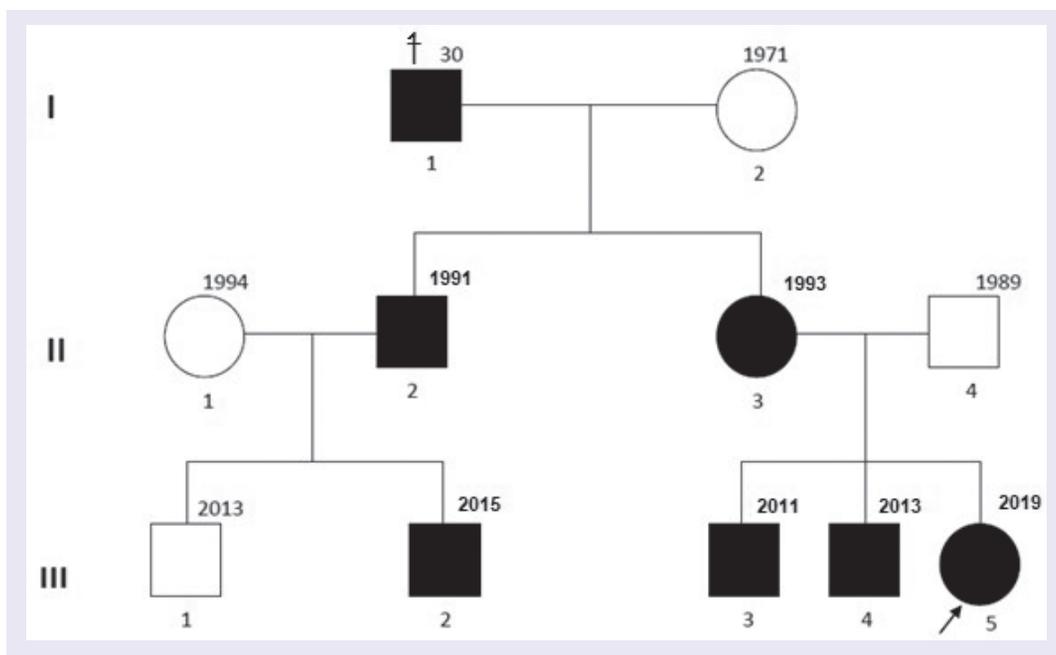


Рисунок. Родословная семьи с синдромом Холта–Орама. Объяснения в тексте.

■ – больные с синдромом Холта–Орама.

Figure. The pedigree of the family with Holt–Oram syndrome. Explanations in the text.

городки в средней трети трабекулярной части около 4 мм. Под контролем чреспищеводной эхокардиографии выполнено закрытие дефекта трансвентрикулярным доступом окклюдером I типа 5 мм (VSD MemoPart; Lepu Medical Technology, Shanghai Shape Memory Alloy Co., Ltd., Шанхай, Китай). Послеоперационный период протекал без особенностей (длительность искусственной вентиляции легких 5 ч, кардиотоническая поддержка адреналином 0,025 мкг/кг/мин в течение 8 ч). В первые сутки ребенок был переведен из отделения реанимации в соматическое отделение. На 9-е сутки выполнена контрольная эхокардиография, которая выявила, что дефекты перегородки сердца закрыты герметично, пиковый градиент на аортальном клапане 14 мм рт.ст., фракция выброса левого желудочка 67%, давление в легочной артерии 25 мм рт.ст. На 10-е сутки ребенок выписан в удовлетворительном состоянии.

### Обсуждение

Врожденные пороки сердца — наиболее распространенная врожденная аномалия с предполагаемой распространенностью 9 на 1000 живорожденных детей [4]. В настоящее время идентифицированы гены, мутации которых ведут к развитию порока сердца. К таким генам, в частности, относится *TBX5*, который вовлечен в синдром Холта–Орама. Этот синдром характеризуется комбинацией врожденного порока сердца и дефекта верхней конечности, отличается высокой пенетрантностью и широкой вариабельностью экспрессии [3]. По данным литературы, врожденный порок сердца встречается у 70–95% лиц с синдромом Холта–Орама [4]. К наиболее распространенным дефектам перегородок сердца относятся такие, как ДМПП (44,4%) и дефект межжелудочковой перегородки (29,4%) [1]. Имеются также сообщения о более тяжелых пороках: атриовентрикулярный канал, тетрада Фалло, синдром гипоплазии левых отделов сердца и коарктация аорты [5]. В основном данные пороки существуют в изолированном виде и крайне редко возникает их комбинация. В нашем клиническом наблюдении у девочки имеется комбинация врожденных пороков сердца: множественные дефекты перегородки сердца и аортальный стеноз. Изолированные клапанные стенозы уже встречались в литературе [1], однако комбинация патологии клапанного аппарата с множественными дефектами перегородок сердца еще не описана.

Помимо врожденных мальформаций сердца и сосудов, у 40% пациентов с синдромом Холта–Орама встречаются врожденные и приобретенные нарушения ритма сердца, которые могут быть изолированными или связанными с пороком сердца [6]. Наиболее распространены синусовая брадикардия и блокада правой ножки пучка Гиса [1, 6]. При обследовании ребенка в нашем наблюдении мы не обнаружили нарушений ритма по данным 24-часового

холтеровского мониторирования, однако в литературе описаны случаи появления нарушений ритма даже после успешного лечения врожденного порока сердца [7].

Аномалии верхних конечностей у детей с синдромом Холта–Орама служат основным признаком и встречаются в 100% случаев [8]. Спектр дефектов простирается от изолированной гипоплазии тенара до фкомелии верхней конечности. В нашем случае выявлена гипоплазия большого пальца левой кисти — самая распространенная патология при указанном синдроме [1]. Кроме того, к распространенным симптомам относится трехфаланговый большой палец, связанный или не связанный с гипоплазией лучевой кости [9]. Может наблюдаться лево-правая асимметрия, обычно с более тяжелыми дефектами на левой стороне [9]. Проведенные исследования показали, что корреляция между тяжестью дефектов скелета и пороков сердца отсутствует [1].

В 1997 г. было установлено, что синдром Холта–Орама обусловлен мутацией в гене *TBX5* [10], который кодирует транскрипционный фактор, принадлежащий к семейству T-box и регулирующий большое разнообразие процессов развития у позвоночных [3]. Экспрессия *Tbx5* поддерживается в структурах, происходящих из задних доменов линейной сердечной трубки, предсердий и левого желудочка, но отсутствует в структурах, которые развиваются из бульбуса и конуса сердца (желудочковые пути оттока) [11]. Этот паттерн экспрессии при синдроме Холта–Орама коррелирует с пороками развития сердца — прямым результатом недостатка этого фактора транскрипции [11], что объясняет в нашем случае формирование множественных дефектов перегородки сердца и нарушение функции аортального клапана. Кроме того, экспрессия *TBX5* имеет решающее значение для пролиферации и дифференцировки кардиомиоцитов, образования перегородки и создания проводящей системы сердца. При развитии конечностей экспрессия *TBX5* имеет важное значение на ранних стадиях их формирования для запуска эпителио-мезенхимной петли роста между *Fgf10* в мезенхиме и *Fgf8* в апикальном эктодермальном гребне [1]. На более поздних стадиях *Tbx-5* участвует в формировании паттерна мышц и сухожилий [12].

Около 400 пациентов с синдромом Холта–Орама в настоящее время описаны в литературе. Однако у большинства из них диагноз был установлен только по клиническим признакам [4, 7]. У наблюдавшегося нами ребенка мы выполнили молекулярно-генетический анализ, который выявил дефект гена *TBX5*. По данным С. Vanlerberghе и соавт. [1], генетическое подтверждение диагноза имеет решающее значение для кардиологического мониторинга и генетического консультирования пациента.

Трудность лечения пациентов с синдромом Холта–Орама зависит от структурных нарушений

сердца [8]. В нашем случае трудность оперативного вмешательства была связана с наличием множественных дефектов межжелудочковой перегородки по типу швейцарского сыра и стеноза аортального клапана. Хирургическое лечение стеноза аортального клапана зависит от степени поражения его створок и оценивается по градиенту давления на клапане [13]. При тяжелом поражении выполняют процедуру Росса, при более легком, как в нашем случае, – плоскостную резекцию с комиссуротомией аортального клапана [13]. Хирургическое лечение (бивентрикулярное или унивентрикулярное) множественных дефектов межжелудочковой перегородки по типу швейцарского сыра проводят в зависимости от локализации и размеров дефектов [14]. В нашем случае большинство дефектов располагалось в области верхушки сердца, что позволило нам исключить дефекты с помощью заплаты из ксеноперикарда и выполнить бивентрикулярную коррекцию

порока. Крайне важно в послеоперационном периоде выполнять чреспищеводную эхокардиографию для оценки функции аортального клапана, градиента давления между левым желудочком и аортой и диагностики остаточных дефектов межжелудочковой перегородки. В приведенном случае был выявлен резидуальный дефект межжелудочковой перегородки 4 мм. Мы использовали трансвентрикулярный метод закрытия дефекта для минимизации риска повторного оперативного вмешательства, как это описано ранее в литературе [15].

### Заключение

Требуется тщательное и всестороннее обследование каждого пациента с врожденными пороками сердца. При выявлении тяжелых или множественных пороков развития сердца необходимо выполнять генетический анализ и немедленное хирургическое вмешательство.

### ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Vanlerberghe C., Jourdain A.S., Ghomid J., Frenois F., Mezel A., Vaksman G. et al. Holt–Oram syndrome: clinical and molecular description of 78 patients with TBX5 variants. *Eur J Hum Genet* 2019; 27(3): 360–368. DOI: 10.1038/s41431-018-0303-3
2. Van der Linde D., Konings E.E., Slager M.A., Witsenburg M., Helbing W.A. et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2241–2247. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.08.025
3. Naiche L.A., Harrelson Z., Kelly R.G., Papaioannou V.E. T-box genes in vertebrate development. *Annu Rev Genet* 2005; 39: 219–239. DOI: 10.1146/annurev.genet.39.073003.105925
4. Barisic I., Boban L., Greenlees R., Garne E., Wellesley D., Calzolari E. et al. Holt Oram syndrome: a registry-based study in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 156. DOI: 10.1186/s13023-014-0156-y
5. Arkoumanis P.T., Gklavas A., Karageorgou M., Gourzi P., Mantzaris G., Pantou M., Papaconstantinou I. Holt–Oram Syndrome in a Patient with Crohn’s Disease: a Rare Case Report and Literature Review. *Med Arch* 2018; 72(4): 292–294. DOI: 10.5455/medarh.2018.72.292-294
6. Borozdin W., Bravo Ferrer Acosta A.M., Bamshad M.J., Botzenhart E.M., Froster U.G., Lemke J. et al. Expanding the spectrum of TBX5 mutations in Holt–Oram syndrome: detection of two intragenic deletions by quantitative real time PCR, and report of eight novel point mutations. *Hum Mutat* 2006; 27: 975–976. DOI: 10.1002/humu.9449
7. Heinritz W., Moschik A., Kujat A., Spranger S., Heilbronner H., Demuth S. et al. Identification of new mutations in the TBX5 gene in patients with Holt–Oram syndrome. *Heart Br Card Soc* 2005; 91: 383–384. DOI: 10.1136/hrt.2004.036855
8. Spiridon M.R., Petris A.O., Gorduza E.V., Petras A.S., Popescu R., Caba L. Holt–Oram Syndrome With Multiple Cardiac Abnormalities. *Cardiol Res* 2018; 9(5): 324–329. DOI: 10.14740/cr767w
9. Newbury-Ecob R.A., Leanage R., Raeburn J.A., Young I.D. Holt–Oram syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet* 1996; 33: 300–307. DOI: 10.1136/jmg.33.4.300
10. Li Q.Y., Newbury-Ecob R.A., Terrett J.A., Wilson D.I., Curtis A.R., Yi C.H. 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. DOI: 10.1038/ng0197-21
11. Greulich F., Rudat C., Kispert A. Mechanisms of T-box gene function in the developing heart. *Cardiovasc Res* 2011; 91: 212–222. DOI: 10.1093/cvr/cvr112
12. Hasson P., DeLaurier A., Bennett M., Grigorieva E., Naiche L.A., Papaioannou V.E. et al. Tbx4 and Tbx5 acting in connective tissue are required for limb muscle and tendon patterning. *Dev Cell* 2010; 18: 148–56. DOI: 10.1016/j.devcel.2009.11.013
13. Singh G.K. Congenital Aortic Valve Stenosis. *Children (Basel)* 2019; 6(5). DOI: 10.3390/children6050069
14. Kulyabin Y.Y., Soynov I.A., Zubritskiy A.V., Voitov A.V., Nichay N.R., Gorbatykh Y.N. et al. Does mitral valve repair matter in infants with ventricular septal defect combined with mitral regurgitation? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2018; 26(1): 106–111. DOI: 10.1093/icvts/ivx231
15. Voitov A., Omelchenko A., Gorbatykh Y., Zaitsev G., Arkhipov A., Soynov I. et al. Outcomes of perventricular off-pump versus conventional closure of ventricular septal defects: a prospective randomized study. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 51(5): 980–986. DOI: 10.1093/ejcts/ezx002

Поступила: 05.04.20

Received on: 2020.04.05

#### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

#### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.