Ein seltener Fall eines klassischen Holt-Oram Syndroms

R.		Lehner ^a
H.		Vanura ^b
F.		Sator ^c
P.		Safar ^c

^aUnivers.-Frauenklinik (Vorst.: Prof. Dr. P. Husslein) ^bLKH Tulln. Abt. f. Kinderheilkunde (Vorst.: Prim. Dr. H. Vanura) ^cA.ö. KH Korneuburg. Gynäkol.-Geburtsh. Abt. (Vorst.: Prim. Dr. P. Safar)

Dr. R. Lehner, Univers.-Frauenklinik, Spitalgasse 23, A-1090 Wien

Das Holt-Oram Syndrom (HOS). ist ein äußerst seltenes. kom-biniertes Hand-. Herz-Mißbildungssyndrom. Das Syndrom, das 1960 zum ersten Mai beschrieben wurde, ist in Anlehnung an die Erst-autoren nach der Pädiaterin Mary Clayton Holt und dem Kardio-logen Samuel Oram benannt. Seither wurden ca. 400 Einzelfälle weltweit beobachtet.

Kardiale Malformationen

Die kardialen Mißbildungen sind in den häufigsten Fällen ein Vorhof-Septum-Defekt, ein Ventrikel-Septum-Defekt. ein offener Ductus Botalli. Fallot-Tri-, Tetra-, und Pentalogie bis hin zu einer reziproken Translokation. Die Häufigkeit eines Ostium-sekundum-Defektes wird mit 50% angegeben. Dabei liegt dieser Prozentsatz signifikant höher als bei kongenitalen Herzmißbildungen (9,8%) ohne Assoziation mit dem HOS. Ein gänzliches Fehlen von kardialen Mißbildungen im Rahmen des HOS ist auch möglich.

Skelettmißbildungen

Die Malformation an den oberen Extremitäten sind ebenfalls von unterschiedlichem Schweregrad und Ausprägung. Sie reichen von Radiusdysplasien, Radiusaplasien, Thenaraplasien, Thenar-dysplasien und Handwurzelknochenaplasien, wobei die radiale Seite häufiger betroffen ist als die ulnare Seite. Ein auffälliges Merkmal ist die Dreigliedrigkeit der Endphalangen des Fhenars. Die untere Extremität ist typischerweise, außer bei multiplen Mißbildungen, nicht betroffen, wo das HOS als zusätzliches Syndrom. meist bei Chromosomenanomalien, inkludiert ist.

Aktuelle Kasuistik

Ein per sectionem entbundener Knabe mit 2250 g/46 cm Kör-perlänge Apgar 6/7/8 zeigte Mißbildungen an beiden Händen. hatte eine deutliche Zyanose und pathologische Herztöne. Das Neu-geborene wurde an die perinatalogische Kinderabteilung trans-feriert. Der Knabe war betreffend die vitalen Parameter in einem instabilen Zustand. Trotz Beatmung war die Sauerstoffsättigung nie höher als 39%: der kapillare Ph überstieg nie 7,22. Es fand sich eine Fallot'sche Tetralogie, sowie ein Vorhofseptum-Defekt. Der rechte Ventrikel war deutlich dilatiert. das Cor zeigte im Thoraxröntgen eine typische Holzschuhform. Die rechte Niere und der rechte Ureter waren nicht angelegt. Links bestand eine Nephromegalie. Als Skelettmalformationen lagen eine Fhenaraplasie links; eine Thenar-dysplasie rechts wobei für den rechten Daumen nur ein rudimen-tärer Knochenkern angelegt war, vor. Weiters fehlten beide

Radii. Das Handgelenk war radialduziert. Die Ulna ist an beiden Unter-armen nach radial konkav deformiert. Das terminale Hirnödem führte am zweiten Tag ad exitum.

Familiäre Kasuistiken

Kindesvater: Auffallend sind seine verkürzten Unterarme sowie Zeige- und Mittelfinger. Weitere Malformationen. Links: Am Unterarm sieht man einen hypoplastischen Radius bedingend eine nach radial deformiert konkave Ulna. An den Handwurzelknochen findet sich eine Synostose zwischen Os lunatum und Os scaphoideum, sowie eine Synostose zwischen einem hypoplastischen Os trapezium und dem Os trapezoideum. Das Os metacarpale I ist ebenfalls hypoplastisch. Der Thenar ist in toto hypoplastisch. Rechts: Im Handgelenk kommt ein gering verkleinertes Os scaphoideum vor, sowie eine Hypoplasie des Os trapezium und Os trapezoideum. Der Thenar ist in toto hypoplastisch.

Die Schwester des Kindesvaters zeigte folgende Befunde: Rechts liegt eine Aplasie, links eine Hypoplasie und Zweiteilung des Kahnbeines vor. Bemerkenswert ist der triphalangeale Daumen auf beiden Seiten, der ein häufiges Vorkommen im Rahmen des HOS aufweist (24 %).

Von der Mutter des Kindesvaters sind ebenfalls beide Daumen mit drei Endphalangen auffällig.

Mit seiner zweiten Frau hatte der Kindesvater ein Mädchen mit folgendem pathologisch-anatomischen Befund: Trunkus arteriosus persistens. Defectus septi membranacei cordis.

Pneumonia inter-stitialis cum bronchopneumonia superposita bilateralis. Hypo-trophia, Pulmonalödem. Hirnödeme. Hypertrophia ventriculorum cordis und Emphysema pulmonum compensatorium. Das Mädchen verstarb im Alter von 3 Monaten.

Diskussion

Im klassischen Fall verläuft das Syndrom über vier Generationen. Die Inzidenz des HOS wird mit 0,95 auf 100.000 Geburten angegeben, wobei 40-85 % Spontanmutationen seien. Bei Durchsicht der Literatur muß diese hohe Wahrscheinlichkeit angezweifelt werden, da seit 1960 erst ca. 500 Fallbeschreibungen existieren. Das HOS wird autosomal dominant vererbt, jedoch sieht man eine unterschiedliche Expression der Gen-Träger.

Die Organentwicklung des Herzens und der oberen Extremität fallen beide in die vierte bis siebente Entwicklungswoche. Verantwortlich für die enchondrale Ossifikation ist das am Chromosom Nr. 14 lokalisierte „Bone morphogenic proteins“-4. Genomanalysen aus HOS-Familien ergaben, daß das BMP-4-Gen für die Ausbildung der Skelettsymptomatik im Rahmen des HOS verantwortlich ist. Im speziellen wurden Messenger-RNA von BMP-4 in den embryonalen Extremitätenknospen, im Myokard, im Atrio-Ventrikular Kanal und im Trunkus arteriosus gefunden. Diese Assoziation dürfte eine wahrscheinliche Erklärung für das gemeinsame Auftreten von Skelett- und kardialen Mißbildungen sein. Obwohl die meisten Autoren über normale Karyotypen beim HOS berichten, werden immer wieder Chromosomenanomalien beschrieben.

Sowohl bei Skelettmißbildungen, bei kongenitalen Herzmißbildungen und bei kombinierten Malformationen ist mit einer normalen Lebenserwartung zu rechnen. Dies fordert eine exakte, möglichst frühe und genaue Diagnose, sowie ein interdisziplinäres Vorgehen von Pränataldiagnostik, Pädiater, Internisten, Handchirurgen und Herzchirurgen.

Bei belastender Anamnese, Hand- oder Herzmißbildungen, sollten die Schwangerschaftsuntersuchungen, insbesondere die prä-natale Ultraschalldiagnostik intensiv betrieben werden. Ab der 16. SSW sind kardiale Malformationen, insbesondere die Fallot-Tetralogie gut auszumachen. Zu begutachten sind im Vier-kammerblick irreguläre Wandverhältnisse, die Lage der großen Gefäße und die Atrio-Ventrikular-Klappen, sowie die

Tricuspidal- und Mitralklappe. Die bestmögliche Zeit für die Untersuchung des Radius stellt die 13.-16. SSW dar. Der dreidimensionale Ultraschall könnte in Zukunft die Diagnose der Vollgliedrigkeit der Hand und des Unterarms erleichtern.

Eine klare Aufklärung der betroffenen Familien ist daher zu fordern. Die pränatale Diagnostik, welche nicht immer den ge-wünschten Erfolg zeigt, muß bei belastender Anamnese intensiviert werden.

Literatur

Holt M, Oram S: Familial heart disease with skeletal malformations. Br. Heart J. (1960); 22: 236-242.

Elek C, Vitez M, Czeizel E: Holt-Oram-syn-droma. Orv-Hetil. (1991); 132: 73-74, 77-83.

Poznanski AK, Gall JG jr., Stern AM: Skeletal Manifestations of the Holt-Oram-Syndrome.

Radiology (1970); 94: 45-53. Turleau C et al: Two patients with interstitial del (14q). one with features of Holt-Oram Syndrome. Exclusion mapping of PI (alpha-antitrypsin). Ann Gen. (1984); 27: 237-240.

Zhang KZ, Sun QB, Cheng TO: Holt-Oram Syndrome in China.. A collective review of 18 cases.

Amer Heart J. (1986); 111: 572-577. Gall JG jr., Stern AM, Cohen MM, Adams MS, Davidson

RT: Holt Oram Syndrome. Clinical and genetic study of a large family. Amer. J. Hum. Genet.

(1966); 18: 187-200. Kullmann F. Koch R: Holt-Oram Syndrom mit reziproker Translokation, Lungenhypoplasie und Kardiomyopathie. Klin. Pädiatr. (1993); 205:185.

Tabas JA, Hahn GV, Cohen RB, Seanunez HN, Modi WS. Wzney JM, Zasloff M, Kaplan FS:

Chromosomal assignment of the human gene for bone morphogenic protein 4. Clin-Orthop. (1993); 293: 310-316.

Yang SP, Sherman S, Derstine JB, Schonberg SA: Holt-Oram-Syndrome Gene may be on-chromosome 20. Pediatr. Res. (1990); 27: 137.

Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth PM, De-Geeter B: Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart disease. Prenat. Diagn. (1993); 13 (6): 453-461.

Brons JT et al.: Prenatal ultrasound diagnosis of the Holt Oram Syndrome. Pren. Diagn. (1988); 8: 175.

Sohn C, Bastert G: Die 3D Sonographie in der Pränatalen Diagnostik. Z Geburtshilfe Perinatolog. (1993); 197 (1): 11-19.