

Syndrome de Holt-Oram. Une observation clinique du Centre Hospitalier et Universitaire de Brazzaville

Holt-Oram syndrome. A case report from Brazzaville University Hospital

M'pemba Loufoua AB*, Makosso E**, Nkoua JL***

Correspondance

Dr M'pemba Loufoua-Lemay Anne Berthe
Service de pédiatrie « grands enfants », CHU de Brazzaville
Courriel : doclemay@yahoo.fr

Summary

Holt-Oram syndrome is a rare cardiomeletic syndrom with autosomal dominant transmission. Clinical features are characterized mainly by morphological abnormalities of upper limbs interesting the radial nerve segment, variable rhythm disorders and congenital cardiac defects. We report a case of Holt- Oram syndrome in a 10 year old boy revealed by dyspnea on exercise and palpitations.

Keywords: Holt-Oram; upper limb abnormalities, congenital heart disorder

* Service de pédiatrie des « grands enfants » CHU de Brazzaville, Congo.

** Service de radiologie CHU de Brazzaville, Congo.

*** Service de cardiologie CHU de Brazzaville, Congo

Historique de l'article :

Reçu le 13 juin 2015

Accepté le 16 février 2016

Résumé

Le syndrome de Holt-Oram est un syndrome cardiomélique rare à transmission autosomique dominante. Il est cliniquement caractérisé par des malformations des membres supérieurs intéressant le segment radial, des troubles du rythme variable et une cardiopathie congénitale. Nous rapportons un cas, chez un patient âgé de 10 ans, révélé par une dyspnée d'effort et des palpitations.

Mots clés : Holt-Oram, malformation des membres supérieurs, cardiopathie congénitale.

Introduction

L'association de cardiopathies congénitales et d'anomalies des membres supérieures, est fréquente (1). Plusieurs syndromes ont été décrits et ont été regroupés sous le vocable de syndromes « cœur-main ». Parmi ces malformations, certaines sont plutôt très rares ; c'est le cas du syndrome de Holt-Oram. Plusieurs mutations génétiques sont incriminées dans la survenue de cette pathologie, notamment sur le gène TBX5 localisé dans le chromosome 12. Nous rapportons une observation du syndrome de Holt-Oram, maladie génétique qui affecte la croissance osseuse.

Observation clinique

Il s'agissait d'un garçon de 10 ans conduit par sa famille en consultation dans le service de pédiatrie du CHU de Brazzaville, pour une dyspnée d'effort et des palpitations. Les antécédents relèvent l'existence d'une cardiopathie chez la mère dont la nature n'a pu être précisée et une anomalie des poignets ; la présence d'une hexadactylie chez la grande mère maternelle. Il n'existe pas de notion de consanguinité dans le couple parental. Deuxième d'une fratrie de deux, le demi-frère né d'un premier mariage n'a pas de malformation apparente.

Les antécédents personnels notent qu'il est né d'un accouchement prématuré, et avait été hospitalisé dans le service de néonatalogie du CHU de Brazzaville dans un tableau de détresse respiratoire. Des malformations des membres avaient alors été observées. Cette détresse respiratoire ayant évolué favorablement, l'enfant n'avait plus été revu en consultation au CHU. Le motif de la consultation actuelle est la survenue depuis une semaine, d'une dyspnée à l'effort d'installation progressive, et des épisodes de palpitations.

L'examen à l'admission notait : une hypotrophie modérée marquée par : un poids de 20 kg (-2 DS), taille de 126 cm (-2 DS) ; représentant un IMC de 12,97 kg/m² ; l'envergure était de 114 cm. On observait au niveau de la main gauche : une absence du pouce, un index bifide, une hypoplasie de l'éminence thénar. Au niveau de la main droite, on a retrouvé une hypoplasie de l'éminence thénar, un pouce inséré au même niveau que les autres doigts ; donnant l'aspect d'un manque d'opposition, le pouce ressemblant au 5^{ème} doigt avec clinodactylie. L'examen du coude était marqué par une saillie anormale de l'épicondyle. Il avait des omoplates petites et des clavicules courtes.

L'examen cardiovasculaire a découvert un souffle systolique, d'intensité 3/6^{ème} maximal au foyer pulmonaire, et une TA de 100/60 mmHg aux deux bras. Il n'y avait pas d'atteinte des membres inférieurs.

Le bilan para clinique réalisé a montré à la radiographie du thorax (face) une cardiomégalie V2 (RCT= 0,62), un débord droit sans double contour, une pointe sus diaphragmatique et une hyper vascularisation pulmonaire.

L'ECG a objectivé un rythme sinusal à 71 bpm avec un intervalle PR égal à 164 ms, un axe moyen de QRS à +61, un bloc incomplet de branche droit, et l'absence d'extrasystoles.

L'échocardiogramme 2D et TM avait mis en évidence une communication inter auriculaire (CIA) à gros débit type ostium secundum avec dilatation du ventricule droit, sans évidence de

retour veineux pulmonaire anormal. Le bilan biologique a montré à l'hémogramme un taux d'hémoglobine à 11g/dl, avec un VGM de 77 µm³ en faveur d'une microcytose. La formule leucocytaire était normale. Les plaquettes étaient à 299.10³/mm³. L'électrophorèse de l'hémoglobine était de type AA. Les sérologies HIV et de l'Hépatite B étaient négatives.

Ce tableau clinique a permis d'évoquer le diagnostic d'un syndrome cœur-main de Holt-Oram, avec anomalies des membres supérieurs et une CIA ostium secundum.

Un transfert sanitaire en France avait alors été réalisé dans le cadre d'une des missions de la Chaîne de l'Espoir (ONG française) pour une prise en charge chirurgicale de la CIA.

Le traitement chirurgical réalisé à l'hôpital Européen Georges Pompidou à Paris (France) a consisté à la pose d'un patch péricardique autologue. Les suites opératoires étaient simples. Revue 9 ans après son intervention, lors du suivi annuel, il a été noté ce qui suit: un bon état général, un poids égal à 58 kg pour une taille de 168 cm (IMC de 20,56 kg/m²). Les malformations des membres étaient toujours présentes, n'ayant fait l'objet d'aucune prise en charge (figure 1).



Figure 1: Malformation des mains

A l'auscultation, les bruits du cœur étaient réguliers (fréquence cardiaque à 80 bpm), sans bruit surajouté.

Les radiographies des mains et des poignets réalisées, ont permis de montrer au niveau du poignet et de la main gauche : une agénésie du pisiforme, une malformation du scaphoïde ; une

agénésie de la première rangée cubitale avec une petite ébauche de P1 (figure 2).



Figure 2: radiographie du poignet et de la main gauche (illustrant l'agénésie du pisiforme, malformation du scaphoïde, agénésie de la première rangée cubitale avec une petite ébauche de P1)

L'examen du poignet et de la main droite a révélé un aspect effilé du premier métacarpien droit, un raccourcissement de la troisième phalange droite (en adduction), une hypoplasie de P2 (en adduction), une agénésie de P1 (figure 3).



Figure 3: Radiographie du poignet et de la main droite (montrant l'aspect effilé du premier métacarpien, raccourcissement de la troisième phalange, hypoplasie de P2 et agénésie de P1).

L'ECG de contrôle présente un rythme sinusal à 72 bpm, un axe de QRS indifférent, un PR égal à 0,24 et sans surcharge ventriculaire.

Commentaires

Le syndrome de Holt Oram est un syndrome cardio squelettique décrit pour la première fois en 1960 par Mary Holt et Samuel Oram (2). Il s'agit d'un syndrome cardiomélique rare ; trois cent cinquante cas ont été décrits dans la littérature (3). Sa fréquence avoisine 1 cas pour 100000 naissances vivantes (4, 5). Au Congo aucun cas n'a été antérieurement publié. Ce syndrome associe des malformations des membres supérieurs intéressant le segment radial, des troubles du rythme généralement variables, un bloc auriculoventriculaire du premier degré, et une cardiopathie congénitale qui est 8 fois sur 10 une CIA (6) comme cela a été observé chez notre patient.

Le syndrome de Holt-Oram obéit à une transmission autosomique dominante, avec une manifestation variable du gène. La pénétrance est de 100% mais les anomalies sont parfois discrètes (5). Ces malformations observées sont liées à une mutation sur le gène TBX5, premier gène de cardiopathie syndromique identifié (1, 7), situé sur le bras long du chromosome 12q24.1. TBX5 est un élément de la *T-box transcription factor family* qui joue un rôle indispensable dans le développement du coeur et des membres supérieurs pendant l'embryogenèse (8). L'inhibition de l'expression de TBX5 empêche le développement du coeur (1). Cependant, cette mutation n'a été observée que chez 22% des patients présentant un syndrome de Holt-Oram familial ou sporadique dans l'étude de Heinritz et *al.* (8). Dans celle de McDermott et *al.* (9), 26% de l'ensemble des patients avaient une mutation du gène TBX5 ; et ce taux était de 74% lorsque des critères stricts de diagnostic du syndrome de Holt-Oram étaient appliqués, faisant évoquer en dehors des erreurs diagnostics, l'hétérogénéité génétique du syndrome de Holt-Oram et des mutations possibles en dehors du gène TBX5 (8, 10). Cependant, certains auteurs (11) pensent que de larges mais submicroscopiques délétions du gène TBX5 peuvent être en cause pour les syndromes

de Holt- Oram pour lesquels les délétions n'ont pu être mis en évidence.

Une grande variabilité inter et intra familiale est notée à la fois pour les malformations des membres (1) depuis l'hypoplasie de l'éminence thénar jusqu'à la phocomélie ; et pour les cardiopathies qui vont de la CIA ostium secundum au cœur uni ventriculaire. Alors que les malformations osseuses sont totalement pénétrantes bien que parfois subtiles.

Ces malformations des membres supérieurs intéressent notamment le pouce. En effet, celui-ci peut se situer dans le même plan que les autres doigts dont il a le même aspect ; la triphalangie est fréquente, mais non constante comme l'ont noté Chin et *al.* (12) ; elle n'a pas été observée chez notre patient. Dans certains cas, le pouce est absent comme observé par Filho et *al.* (13) ; il peut aussi être malformé d'un côté tel le pouce bifide observé par Shatrstri (14) ; et absent de l'autre. Dans notre observation, l'index était bifide au niveau de la main gauche avec des malformations du pouce. Elles étaient asymétriques ; le pouce était absent à gauche, malformé à droite. Des anomalies des os du carpe s'associent à celles de la main. Elles sont très variables d'un sujet à l'autre ; dans le cas rapporté, comme d'ailleurs observé dans la littérature (15), une malformation du scaphoïde a été observée avec agénésie du semi lunaire. Au coude, une saillie anormale de l'épicondyle est très fréquemment visible comme observé chez notre patient. Des anomalies de l'épaule semblent également fréquentes, de même que celles de la configuration thoracique. . Notre patient avait de petites omoplates, de même qu'un pectus excavatum comme retrouvés dans des rapports antérieurs (13, 15). Des malformations plus sévères telles que l'absence de radius ou d'humérus, hémi vertèbres parfois décrites n'ont pas été notés dans le cas en présence.

Les malformations squelettiques épargnent les membres inférieurs. Cette situation pourrait s'expliquer par le fait que le gène mutant interfère avec la différenciation embryonnaire

lors des quatrième et cinquième semaines de gestation, avant la maturation complète de cette partie du corps (13).

Les cardiopathies sont observées chez 85% des patients atteints (1) et la CIA ostium secundum est la malformation cardiaque la plus fréquente (13), suivie de la communication inter ventriculaire et de la CIA ostium primum (16). Sietten et *al.* (17) dans une revue de la littérature de 1974 à 1995, constatent que les défauts du septum inter auriculaire constituent 60,3% des 189 cas répertoriés, isolés ou associés avec d'autres malformations. Près de 18 % des cas de la littérature avaient des cardiopathies nécessitant une prise en charge médicale et chirurgicale complexe. Des anomalies électrocardiographiques telles que des degrés variables de bloc auriculo ventriculaires ont été rapportées (12, 13). Il s'agit généralement d'un bloc auriculo ventriculaire du premier degré (1) ; dans notre cas, le patient présentait un bloc incomplet droit.

Le bloc auriculoventriculaire d'apparition progressive (6) décrit dans l'évolution de cette affection a été observé chez notre patient, justifiant ainsi la surveillance au long cours de la conduction chez les sujets porteurs du gène morbide. Le diagnostic anténatal de ce syndrome est possible grâce à l'échographie. La CIA de notre patient a fait l'objet d'une prise en charge chirurgicale avec succès grâce à La Chaîne de l'Espoir. Cependant, les problèmes orthopédiques n'ont pu être pris en charge.

Conclusion

Le syndrome de Holt-Oram, maladie exceptionnelle, dont le diagnostic précoce est possible et le pronostic lié à l'existence et à la gravité des atteintes cardiaques et orthopédiques, nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Une surveillance au long cours de la conduction s'avère nécessaire.

Références

1. Bonnet D, Bouvagnet P. Gènes du développement cardiaque et cardiopathies congénitales. *Méd Thérapeut Pédi* 2001; **4**: 278-83.
2. Holt M, Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J* 1960; **22**(2): 236-42
3. Venugopalan P. Holt-Oram syndrome. Medscape, 2008, article 889716.
4. Huang T. Current advances in Holt-Oram syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2002; **14**: 691-5
5. Chhin B, Camminada C, Guichard C, El Rahmouni R, Chalabreysse L, Bouvagnet P; *Génétique des malformations cardiaques* in Société Française de Cardiologie, Cardiologie et maladies vasculaires. Paris : Masson, 2007 ; 895.
6. Bonnet D. Troubles du rythme et de la conduction associés aux cardiopathies congénitales. in Kachaner J., Villain E. *Les troubles du rythme cardiaque chez l'enfant*. Paris : Flammarion Médecine-science, 2006, pp. 167-170.
7. Basson CT, Bachinsky DR, Levi T, Elkins JA, Soultz J, Grayzel D, Kroumpouzou E, Traili TA, Leblanc-Straceski J, Renault B, Kucherlapati R, Seidman JG, Seldman CE. Mutations in human TBX5 [corrected] cause limb and cardiac malformation in Holt- Oram syndrome. *Nat Genet* 1997; **15**(1): 30-5.
8. Heinritz W, Moschik A, Spranger S, Heilbromer H, Demuth S, Bier A, Tihanyi M, Mundlos S, Gruenauer- Kloevekorn C, Froster UG. Identification of new mutations in the TBX5 gène in patients with Holt- Oram syndrome. *Heart* 2005; **91**(3): 383-384.
9. Mc Dermott DA, Bressan MC, He J, Atimos S, Bruekner M, Gilbert F *et al.* TBX5 genetic testing validates strict clinical criteria for Holt-Oram syndrome. *Pediatr Res*, 2005, **58**(5), 981-6.
10. Caglavan A.O., Koklu E, Saatci C, Gunes T, Ozkul Y, Narin N, Baykan A, Dundar M, Buyukkayhan D. Holt-Oram syndrome in two generations with translocation(9;154) (p12;q11.2). *Ann Saudi Med*, 2008, **28**(3), 209-212.
11. Borozdin W, Bravo-Ferrer Acosta AM, Bamshad MJ, Botzenhart EM, Froster UG, Lemke J, Schinzel A, Spranger S, Mc Caughan J, Wand D, Chrzanowska HK, Kohihase J. 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*, 2008, **27**(9), 975-976
12. Chin J, Pereira S, Cmacho A, Pessoa B, Bento D, Amado J, *et al.* Holt-Oram: case report. *Rev Port Cardiol* 2014; **33**(11): 737.e1-737.e5
13. Dario Frota Filho J, Pereira W, Luiz luz Leira T, Valienas M, Leães PE, Blacher C, Lúcio E, Lucchese F A. Holt-Oram syndrome revisited. Two patients in same family. *Arq Bras Cardiol.*, 1999, **73**, (5), S0066-782x (4 p)
14. Shastri N. Picture of the month. *Arch Pediatr Adolesc Med.*, 2007, **161** (7), 711.
15. Maroteaux P, Fauré C, Fessard C, Rigault P. Le syndrome de Holt-Oram in Les maladies osseuses de l'enfant. Flammarion Médecine science, 1982, pp. 207-208.
16. Bossert T, Walther T, Gummert J, Hubald R, Kostelka M, Mohr FW. Cardiac malformations associated with the Holt Oram syndrome_ report on a family and review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg.*, 2002, **50**(5), 312-4.
17. Sietten LJ, Pierpont ME. Variation in severity of cardiac disease in Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet.* 1996, **65**(2), 128-32.