

Informatie over het Holt-Oram syndroom (HOS)

Wat is het Holt-Oram syndroom?

Het Holt-Oram syndroom (HOS) is een zeldzame erfelijke aandoening die voorkomt bij naar schatting 1 op de 100.000 mensen. Een andere naam voor de aandoening is het Hand-Hart syndroom. Het wordt gekenmerkt door de combinatie van een aangeboren hartafwijking, hartritmestoornissen (soms) en een afwijking aan de bovenste ledematen. De kenmerken kunnen extreem variabel zijn. Hartafwijkingen komen voor bij ongeveer 75% van de mensen met HOS. Meestal gaat het om een gaatje in het tussenschot tussen de boezems van het hart (atrium septum defect (ASD) type 2). Soms betreft het een complexe hartafwijking, bijvoorbeeld een hypoplastisch linker hart.

De ledemaatsafwijkingen variëren van een onderontwikkeling van de duimmuis tot een ernstige aanlegstoornis van (delen van) de arm en/of hand. Meest kenmerkend is een duim met een extra kootje (trifalangeale duim). De afwijkingen bevinden zich vooral aan de kant van de duim. Vaak zijn de ledemaatsafwijkingen asymmetrisch, wat wil zeggen dat er een verschil is tussen de linker en de rechter arm. Ook afwijkingen aan de borstkas en de schoudergordel kunnen voorkomen, bijvoorbeeld afwezigheid van de borstspier.

Alle mensen met (bewezen) HOS hebben een verhoogd risico op hartritmestoornissen, ook zonder aangeboren hartafwijking.

Welke medische adviezen zijn er bij HOS?

Er bestaat geen richtlijn specifiek voor HOS. Aangeboren hartafwijkingen en ledemaat afwijkingen kunnen via de standaard chirurgische benadering worden behandeld.

Vanwege de verhoogde kans op hartritmestoornissen lijkt jaarlijkse cardiologische controle met ECG een realistisch advies voor alle mensen met HOS. Bij personen bij wie al milde geleidingsstoornissen zijn gezien is jaarlijks holter monitoring (= langdurige elektrische registratie van het hart) verstandig.

Wat is de oorzaak van HOS?

HOS wordt in de regel veroorzaakt door DNA-afwijkingen (mutaties) in het *TBX5*-gen. Bij meer dan 70% van de mensen met kenmerken van HOS wordt een mutatie aangetoond in dit gen. Mutaties in sommige andere genen (waaronder het *SALL4*-gen) kunnen kenmerken veroorzaken die veel overlap vertonen met HOS. Er zijn ook families waarin HOS bij meerdere personen voorkomt zonder dat het gelukt is de genetische oorzaak aan te tonen.

Hoe erft HOS over?

HOS erft autosomaal dominant over. Bij deze vorm van overerving kunnen zowel mannen als vrouwen zijn aangedaan. Kinderen van een ouder met HOS hebben allen een kans van 50% (1 op 2) om de aanleg voor de aandoening te erven. Dit geldt voor zowel zonen als dochters. De kenmerken kunnen sterk verschillen van persoon tot persoon, ook in eenzelfde familie. De verschijnselen kunnen soms zo mild zijn dat deze zonder gericht onderzoek niet opgemerkt worden.

Bij ongeveer 85% van de mensen met HOS is de aanleg nieuw ontstaan, waardoor zij als eerste in de familie zijn aangedaan.

Wat betekent dit voor familieleden?

Kinderen van iemand met HOS hebben ieder een kans van 50% (1 op 2) op de aandoening. Ook andere eerstegraads familieleden (ouders, broers en zussen) hebben een verhoogde kans op HOS. Als de genetische aanleg (mutatie in het *TBX5*-gen) bekend is, is gericht DNA-onderzoek naar deze aanleg mogelijk. Daarmee kan met zekerheid worden aangetoond of uitgesloten of iemand de aanleg voor HOS geërfd heeft.

Als de genetische aanleg niet bekend is, dan is zorgvuldig lichamelijk en cardiologisch onderzoek nodig om na te gaan of iemand HOS heeft.

Familieleden kunnen voor dit onderzoek worden verwezen naar een klinisch geneticus.

Wat zijn de mogelijkheden bij kinderwens?

Als iemand met HOS en een bewezen mutatie in het *TBX5*-gen kinderwens heeft, dan is het mogelijk om tijdens de zwangerschap onderzoek te doen naar de mutatie bij het ongeboren kind. Dat kan door middel van een vlokcentest (rond de 11^e week van de zwangerschap) of een vruchtwaterpunctie (rond de 16^e week van de zwangerschap). Beide ingrepen geven een kleine kans op een miskraam (ca. 0,2%, 1 op 500). De aangeboren afwijkingen bij HOS kunnen heel variabel en soms ook heel mild zijn. Dit is niet te voorspellen met DNA-onderzoek. Om die reden kan ook worden overwogen om in plaats van invasief prenataal onderzoek uitgebreid echoscopisch onderzoek te verrichten (geavanceerd ultrageluidsonderzoek) rond de 20^e week van de zwangerschap. Daarmee kan worden onderzocht of het kind onverhoopt een ernstige hartafwijking of een ernstige ledemaatafwijking heeft. HOS is met echo-onderzoek niet uit te sluiten.

Als de genetische aanleg niet bekend is, is alleen uitgebreid echo-onderzoek (GUO) tijdens de zwangerschap mogelijk.

Als de mutatie in het *TBX5*-gen bekend is, is eventueel onderzoek vóór de zwangerschap mogelijk. Dit kan door middel van PGD (preïmplantatie genetische diagnostiek). Hiervoor is een IVF-behandeling (reageerbuisbevruchting) nodig. Voordat embryo's worden teruggeplaatst in de baarmoeder, worden deze getest op de aanleg. Alleen embryo's zonder de aanleg voor HOS worden teruggeplaatst. Meer informatie hierover is te vinden via www.pgdnederland.nl.

Meer informatie over een erfelijke aandoening en kinderwens staat op

<https://www.erfelijkheid.nl/kinderwens/wat-als-je-een-erfelijke-ziekte-kunt-doorgeven>.

Voor informatie over de kans op herhaling en de mogelijkheden bij een kinderwens kan een afspraak worden gemaakt bij een klinisch geneticus.

Waar vind ik meer informatie?

Voor meer informatie kunt u terecht op de volgende websites <https://erfelijkheid.nl/ziektes/holt-oram-syndroom> en www.erfelijkheid.nl (algemene informatie over overerving).