







## Discordância fenótipo/genótipo entre familiares com alterações cardiológicas secundárias a Síndrome de Holt-Oram

MARIA ELISA LUCENA SALES DE MELO ASSUNCÃO 12; MYCHELLE PASCOALINE DE MIRANDA SILVA2; REBECA VAZ VIEIRA DE CASTRO3; MARCELA VASCONCELOS MONTENEGRO<sup>1</sup>; RAYSSA L BORGES-MEDEIROS<sup>1</sup>; BRUNA MARTINIANO LIMA<sup>1</sup>; EZEQUIAS LÚCIO DE LIMA<sup>1</sup>; MANOEL SEBASTIÃO LIMA DA COSTA JÚNIOR1; CÁSSIA DOCENA1; ANTÔNIO MAURO REZENDE1; JULIANA RODRIGUES NEVES2; CARLOS EDUARDO LUCENA MONTENEGRO2; NORMA LUCENA-SILVA

INSTITUIÇÕES: 1. FIOCRUZ - PERNAMBUCO - INSTITUTO AGGEU MAGALHÃES; 2. PROCAPE HOSPITAL DO CORAÇÃO - UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO; 3. UNINASSAU - UNIVERSIDADE MAURÍCIO DE NASSAU; 4. UNIVERSIDADE DE PERNAMBUCO - UPE

### **INTRODUÇÃO**

A síndrome de Holt-Oram é caracterizada tipicamente por dismorfismos em membros superiores e lesões cardíacas congênitas de septo e está relacionada à variabilidade no gene TBX5 que é um fator de transcrição relacionado à septação cardíaca, maturação do sistema de condução e manutenção da função do sarcômero.

### **DESCRIÇÃO DO CASO**

Paciente masculino, 32 anos, iniciou quadro de dispneia aos esforços progressiva em 2021 associado e dispneia paroxística noturna dando entrada no ambulatório de doenças raras do PROCAPE em 26/04/2021 com a suspeita de insuficiência cardíaca com etiologia indefinida. O paciente tinha antecedente de retardo no desenvolvimento neuropsicomotor (RDNPM) e epilepsia. À inspeção, tinha dismorfismos em 1º quirodáctilos (trifalângicos) bilateralmente. Pai e irmãos com mesmos dismorfismos em mãos e defeito do septo interatrial corrigido e um outro irmão que foi a óbito aos 9 anos e que possuía dismorfismos em mãos e queixas de dispneia. Ecocardiograma evidenciou uma insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (34%). Em uso de: espironolactona 25mg/dia, sacubitril-valsartana 200mg 12/12h, carbamazepina 200mg/dia (epilepsia). Não tolera uso de betabloqueador por bradicardia basal. Paciente evolui em classe funcional I NYHA após instituição do tratamento clínico medicamentoso.

A análise genética do paciente revelou a variante TBX5 (p.S248\*/c.743C>G), relacionada a Síndrome de Holt-Oram, em heterozigose, herdada do pai e presente também no irmão e irmã. As principais diferenças foram a presença da variante SAMD9 (p.L1336P/c.4007T>C) nos pais e presença no paciente das variantes SOS2 (p.E1329D/c.3987A>C) associada ao retardo de crescimento global, KCNQ2 (p.P7915/c.2371 C>T) relacionada ao desenvolvimento e encefalopatia epiléptica, e PTPN11 (p.W371Tfs\*8/ c.1109\_1110dup) relacionado a síndrome Leopard.

#### DISCUSSÃO e **COMENTÁRIOS FINAIS**

O estudo genético respondeu ao questionamento sobre o porquê da ocorrência de diferentes fenótipos cardiológicos numa mesma família igualmente afetada por dismorfismos em mãos. O aparecimento de uma forma muito rara de apresentação da variabilidade do TBX5 pode se dar com surgimento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida e fenótipo de cardiomiopatia dilatada, mesmo naqueles sem defeito do septo associado. Sabe-se também que o TBX5 pode estar relacionado a distúrbios de condução cardíaco, fato esse verificado tanto no paciente quanto no irmão que apresentam frequência cardíaca basal reduzida mesmo sem uso de drogas bradicardizantes. Também é de fundamental importância o achado de outras variabilidades genéticas que explicam o quadro de RDNPM e epilepsia.

O rastreio familiar nesse caso foi de suma importância dado que a insuficiência cardíaca pode se manifestar nos outros familiares portadores da alteração genotípica e devem ser monitorados e acompanhados de forma contínua. O aconselhamento genético também é de fundamental importância visto que o padrão de herança é autossômico dominante e pode afetar gerações futuras.

# **REFERÊNCIAS**

- 1. Orphanet: Síndrome Holt-Oram
- 2. McDermott DA, Fong JC, Basson CT. Holt-Oram Syndrome. 2004 Jul 20 [Updated 2019 May 23]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. Bookshelf URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/
- 3. Renuka Kapadia, BMeda, Preeti Choudhary, BSc Med, MBBS, FRACPa, Nicholas Collins, BMed, FRACPb, David Celermajer, MBBS, FRACP, PhDa, Rajesh Puranik, MBBS, FRACP, PhDa. Left Ventricular Non-compaction in Holt-Oram Syndrome. Heart, Lung and Circulation (2016) 25, 626-630 1443-9506/04. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.12.098

















