

## Síndrome de Holt-Oram. Un caso clínico por mutación *de novo*

Dr. Humberto Pigeon-Oliveros<sup>1</sup>, Dr. Alejandro Bolio-Cerdán<sup>2</sup>,  
Dra. Edna Aizpuru-Akel<sup>3</sup>, Dr. Julio Erdmenger-Orellana<sup>4</sup>

---

<sup>1</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Ángeles del Pedregal; <sup>2</sup>Cirugía Cardiovascular, Hospital Infantil de México Federico Gómez; <sup>3</sup>Universidad Nacional Autónoma de México; <sup>4</sup>Departamento de Cardiología Fetal, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D. F., México.

### Resumen

**Introducción.** El objetivo de este trabajo es informar el diagnóstico clínico del síndrome de Holt-Oram (SHO), el ecocardiográfico, el tratamiento neonatal endovascular y la cirugía cardiovascular.

**Caso clínico.** Se informa un caso del SHO “por mutación *de novo*” en un lactante del sexo femenino con malformación ósea (MO); sindactilia en mano derecha, asociada con cardiopatía congénita (CC), hipoplasia de ventrículo derecho y estenosis pulmonar infundibular con persistencia del ducto arterioso y comunicación interauricular tipo *ostium secundum*. La mejoría neonatal fue obtenida por plastia endovascular de la arteria pulmonar. Al octavo mes de edad se realizó plastia del tracto de salida del ventrículo derecho; infundibular-anular, con buena evolución. Los antecedentes familiares en consanguíneos, 3 generaciones investigadas con MO y CC única o asociadas, fueron negativos. Se discute la importancia de genes, cromosomas y factores ambientales en la etiopatogenia del SHO por mutación *de novo*.

**Conclusión.** La cirugía endovascular temprana y la “cardiocirugía electiva-paliativa”, permiten en la actualidad una supervivencia en mejores condiciones clínicas y hemodinámicas con pronóstico vital a mediano y largo plazo más favorable.

**Palabras clave.** Cardiopatía congénita; malformaciones óseas asociadas; cardiocirugía; estudio genético.

---

Solicitud de sobretiros: Dr. Humberto Pigeon Oliveros, Remolino 27, Col. Ampliación Alpes, C. P. 01710, México, D. F., México.

Fecha de recepción: 12-05-2003.

Fecha de aprobación: 09-01-2004.

## Introducción

Las cardiopatías congénitas (CC) tienen etiología multifactorial,<sup>1,2</sup> teratógenos ambientales, radiación, fármacos, virus, anomalías cromosómicas por cambios en los autosomas en su estructura por deleción, translocación, inversión o anomalías numéricas, trisomías, monosomías y poliploidia. Algunos defectos congénitos son monogénicos por transmisión Mendeliana recesiva o dominante, con fenotipo variable. Otras malformaciones ocurren por mutación monogénica o etiología poligénica.<sup>3-5</sup>

Cuando una CC se asocia con una malformación ósea (MO) de extremidades superiores, se conoce desde 1960 como síndrome de Holt y Oram (SHO); defectos congénitos asociados que afectan a individuos de una familia, determinados en la mayoría de los casos por transmisión autosómica dominante durante cuatro generaciones.<sup>6</sup> Se ha descrito el SHO con diferente terminología: síndrome mano-corazón, atrio-digital o cardiomélico; se ha informado en la literatura internacional a esta fecha cerca de 200 casos.<sup>7,8</sup>

En México se publicaron los primeros siete casos de CC, MO y SHO en 1979;<sup>9</sup> y un caso estudiado en Venezuela fue publicado en México en 1991.<sup>10</sup> El objetivo de este trabajo es informar el diagnóstico clínico del SHO, ecocardiográfico de la CC; el tratamiento neonatal endovascular y la cirugía cardiovascular electiva con buenos resultados a los ocho meses de edad.

## Presentación del caso clínico

Paciente del sexo femenino, eutrófica, de un año de edad; producto único de la primera gesta, normoevolutiva con control prenatal. Padre de 28 años de edad y madre de 27 años sanos. Consanguíneos ascendientes en tres generaciones sanos, sin antecedentes de CC o MO, única o asociadas. Nació por cesárea electiva debida a desproporción feto-pélvica en la semana 38 de gestación. Peso al nacer 3 400 g. Talla 50 cm. Apgar 9-9 en tiempos convencionales. Se diagnosticó MO: sindactilia en dedos índice y medio de la

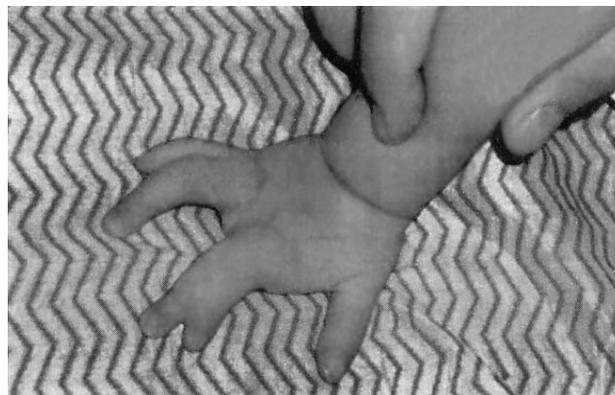


Figura 1. Sindactilia en dedos índice y medio, mano derecha.

mano derecha (Fig. 1) asociada a CC manifestada por cianosis y soplo precordial desde su nacimiento grado I, precordio normodinámico, valoración de Silverman cero. El ecocardiograma (ECG) al segundo día de vida post-natal mostró obstrucción pulmonar con un gradiente transpulmonar de 72 mm Hg. Se le realizó cateterismo cardiaco para evaluar plastia valvular pulmonar con balón, llevándose a cabo sin complicaciones. El gradiente residual inmediato fue de 35-43 mm Hg. Saturación 78% con FiO<sub>2</sub> ambiental, cianosis grado I, hipocratismo discreto, soplo sistólico eyectivo en tercer espacio intercostal izquierdo grado II/VI y soplo continuo en segundo espacio intercostal izquierdo. Se evaluó el crecimiento del ventrículo derecho, favorecido al disminuir el grado de obstrucción en su tracto de salida con la plastia valvular neonatal. Se inició propranolol 1.5 mg/kg/día, vía oral cada ocho horas, con el propósito de disminuir la progresión de la hipertrofia muscular del ventrículo derecho. Se consideró, de acuerdo a la remodelación ventricular derecha, la necesidad de ampliación quirúrgica del tracto de salida del ventrículo derecho. En el seguimiento mediano se diagnosticó enfermedad por reflujo esófago-gástrico grado I-II; mejoró con posición de Fowler, dieta semisólida y fórmula anti-reflujo con 21 calorías por onza. *Evolución:* al tercer mes de edad post-natal en seguimiento por su estado hemodinámico post-plastia valvular neonatal; el ecocardiograma de

control mostró hipoplasia moderada de ventrículo derecho (SDHVD). Se observó adecuado crecimiento pondero-estatural con incremento de la cianosis al esfuerzo y fatiga para alimentarse, saturación con aire ambiente 70%, soplo de estenosis pulmonar sin cambios; no se escuchó soplo de ducto arterioso por cierre espontáneo. El ECG mostró: ritmo sinusal, eje QRS a 110 grados, ausencia de fuerzas derechas con hipertrofia de ventrículo izquierdo y crecimiento atrial derecho. Al séptimo mes de edad se observó con cianosis grado II y saturación 70%; se realizó cateterismo cardiaco sin complicaciones, comprobando: 1. Estenosis infundibular pulmonar severa; 2. Ventrículo derecho hipoplásico. Se decidió cirugía paliativa de CC, previa autorización informada a los padres, a la edad de ocho meses y con un peso de 8 900 g.

**Hallazgos quirúrgicos:** ventrículo derecho pequeño, válvula tricúspide de aproximadamente 10 mm de diámetro, comunicación interauricular (CIA), tipo *ostium secundum*, estenosis pulmonar anular por hipertrofia del infundíbulo, e hipoplasia del anillo valvular. Se efectuó plastia del tracto de salida del ventrículo derecho mediante incisión infundibular y anular, con resección de masas hipertróficas y ampliación con parche de pericardio autólogo, se dejó abierta la CIA. **Ecocardiograma postoperatorio:** gradiente de 30-40 mm Hg en tracto de salida de ventrículo derecho, masas ventriculares residuales, con menor obstrucción que en ecocardiogramas preoperatorios, saturación periférica de 60% con  $FiO_2$  de 100%. Se continuó propranolol a 1.5 mg/kg/día, vía oral en tres dosis. Al año de edad se observó su crecimiento pondero-estatural y desarrollo psicosomático en límites normales. Se evaluó cuatro meses después de la cirugía paliativa, con ecocardiograma de control (Fig. 2).

## Discusión

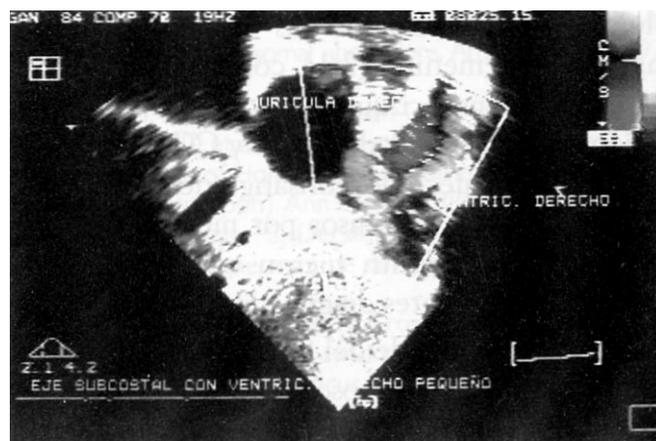
La mortalidad por CC complejas en el SHO en el primer año de vida era hace dos décadas de 30%,<sup>6</sup> la cirugía endovascular temprana y la “cardiografía electiva-paliativa”, permiten en la actualidad una supervivencia en mejores condiciones clínicas

y hemodinámicas con pronóstico vital a mediano y largo plazo más favorable.<sup>1,2,9</sup>

En México, la tasa de malformaciones congénitas es de 15 x 1 000 neonatos vivos, la frecuencia depende de la sinergia con factores ambientales que disminuyen el umbral teratogénico; otras anomalías en cromosomas y genes determinan la incidencia y frecuencia familiar.<sup>9</sup> Taussig<sup>2</sup> encontró incidencia de CC en consanguíneos de 1.5 a 2.4%, una cifra comparativamente cuatro a siete veces mayor de la observada en no consanguíneos. La recurrencia familiar del SHO es de 50% por transmisión autosómica dominante.<sup>9</sup> En este caso no existió recurrencia o antecedente familiar en tres generaciones investigadas. Se consideró como etiología, con los datos clínicos, “un gen simple mutante anormal”. No se realizó cariotipo ni bandedo molecular. El mecanismo que determina las anomalías congénitas CC y MO asociadas, radica en la variante o mutación genética que es nociva al embrión, determinante en la síntesis proteica.

Se ha observado que el gen dominante alterado actúa en un tiempo preciso de la embriogénesis, entre la cuarta y quinta semana, cuando se realiza la tabicación del corazón (*septum*) y el desarrollo de las extremidades superiores.

Esta acción específica en este tiempo crítico de la embriogénesis explica la asociación de estas



**Figura 2.** Control ecocardiográfico, corte subcostal del ventrículo derecho con evidencia de restricción al flujo tricúspide y cavidad ventricular derecha pequeña.

malformaciones.<sup>9</sup> El síndrome de la talidomida tiene fenotipo similar al SHO: MO tipo focomelia o amelia, asociadas a CC con defecto del *septum* interauricular. Se precisó que la madre había ingerido el fármaco en la cuarta o quinta semana del embarazo; en ninguno de los casos reportados existió evidencia de otros factores etiopatogénicos.<sup>3,9</sup>

Las MO en el SHO observadas con mayor frecuencia son anomalías distales de la extremidad torácica y de las manos: trifalangismo en el pulgar, sindactilia, polidactilia, agenesia y/o hipoplasia del radio, y asimetría escápulo-humeral-esternal. Son menos frecuentes la malformación de escafoides y la protuberancia medial en el epicóndilo del húmero.<sup>9,10</sup>

Las MO se asocian en el SHO con CC: defectos septales, con mayor frecuencia tipo *ostium secundum*, defecto septal atrial, arritmia y defecto septal ventricular.<sup>9,10</sup>

Con menor frecuencia se observan CC complejas con flujo pulmonar disminuido, estenosis pulmonar, hipoplasia de ventrículo derecho, ventrículo único con transposición de grandes vasos, cardiomiopatía hipertrófica obstructiva o hipoplasia distal de vasos sanguíneos.<sup>9,10</sup>

La incidencia familiar del SHO observada en cuatro generaciones, MO y CC asociadas con diferente fenotipo, definen el padecimiento como autosómico dominante con una expresión variable.<sup>6,9,11</sup> La gravedad de las anomalías afectan más al sexo femenino (2:1), con mayor frecuencia en el hemicuerpo izquierdo con MO, sin correlación con la severidad de MO y CC asociadas en un individuo afectado consanguíneo, en más de una generación. Los casos por mutación *de novo* informados por Smith fueron observados en 15 casos de 39 pacientes diagnosticados con SHO.<sup>10</sup>

El gene responsable del SHO está localizado en el brazo largo del cromosoma 12q2. Sin embargo, en familias con idéntico fenotipo no mostraron relación 12q2, probando la heterogeneidad genética del SHO.<sup>11</sup> La trisomía 21 muestra con frecuencia una CC por defecto septal auricular y MO asociadas tipo clinodactilia, observadas en el síndrome de Edwards (trisomía 17-18).<sup>9,11</sup>

Rybak y col.,<sup>11</sup> en 1971 publicaron varios casos en cuatro generaciones de una familia Polaca con SHO; observando deleción parcial del brazo largo de un cromosoma del grupo B que fue relacionado con la enfermedad.

Turleau y col.,<sup>12</sup> en 1984 describieron, con técnicas de bandeado, deleción *de novo* de regiones q23, q24 del cromosoma 14 en un niño con malformaciones de brazos y corazón, compatibles con SHO.

Yang y col.,<sup>13</sup> en 1990 describieron un caso esporádico de SHO asociado con inversión pericéntrica del cromosoma 20, con ruptura en p13 y q13.2; sugiriendo que la mutación en el SHO se localiza en uno de esos puntos de ruptura.

Terrett y col.,<sup>14</sup> en 1994 estudiaron la asociación entre marcadores DNA, microsátelites y SHO en siete familias. En cinco encontraron asociación entre SHO y marcador 12q, cuando dos familias fueron fenotípicamente indistinguibles de las otras cinco. Dos no mostraron esa conexión.

Basson y col.,<sup>15</sup> en 1997 estudiaron y probaron la mutación del gene TBX5 y su clonación en el SHO en el locus del cromosoma 12q24. Fue identificado como miembro de transcripción familiar. El gene humano TBX5 es factor crítico para el desarrollo de extremidades y corazón y sugiere que la insuficiencia haploide del gene TBX5 es la etiología molecular del SHO.

Basson y col.,<sup>16</sup> en 1999 mostraron que la predicción de mutación TBX5 causa anomalías substanciales en corazón y pulgares. En las mutaciones observadas del gene TBX5 se producen distintos fenotipos gly 80 arg (601620.0004), que causan malformaciones cardiacas graves, pero sólo mínimas alteraciones en el esqueleto; como ocurrió en este caso clínico con SHO.

Cuando ocurren dos mutaciones, 237, arg237 a gln (601620.003 y arg a trp (601620.005), existen extensas lesiones de extremidad superior, pero lesiones menos significativas en el corazón. El residuo 80 se conserva en secuencias que actúan con mayor crecimiento del DNA. Cuando el residuo 237 se localiza en el dominio TBX5, ese cambio selectivo determina menor crecimiento del DNA.<sup>14,15</sup>

Estos datos indican que el SHO es un padecimiento heterogéneo de variable expresión.

El diagnóstico del SHO por ultrasonografía prenatal y el estudio hereditario familiar, permiten estimar la gravedad de la CC y MO.<sup>9,10</sup>

El SHO en la práctica clínica es entidad "rara", con frecuencia estimada de 1:100 000 individuos.<sup>16</sup>

Es necesario el estudio individual y familiar por su morbilidad y mortalidad temprana de

generación en generación. La posibilidad de 50% de recurrencia por transmisión vertical o por mutación haploide TBX5 "de novo", hacen recomendable el consejo genético. Pacientes con defectos esqueléticos únicos pueden transmitir simultáneamente CC y MO asociadas.<sup>14,15</sup> La MO en algunos pacientes pueden necesitar cirugía correctiva y rehabilitación. El pronóstico vital del SHO depende de la gravedad de la CC, de su diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado.

---

### HOLT-ORAM SYNDROME: A CLINICAL CASE FOR THE NOVO MUTATION

**Introduction.** We inform the clinical and echocardiographic findings in a patient with Holt-Oram syndrome (HOS) and the evolution after treatment with cardiovascular surgery.

**Case report.** It was a the novo clinic case of HOS, in a newborn girl with a bone malformation in the right hand, sindactilia in 2 fingers associated with congenital heart disease: hipoplasia of the right ventricle and lung arterial stenosis, with persistency of the arterial duct and interauricular communication type *ostium secundum*. The improvement in the newborn was obtained with endovascular plastia of the lung artery and palliative elective surgery at the 8 month of age.

**Conclusions.** Early endovascular and palliative elective surgery permit a better prognosis in the infants with HOS.

**Key words.** Holt-Oram syndrome; congenital heart disease; oseous malformations, associated; cardio-surgery; genetic study.

---

### Referencias

1. Nadas AS. Pediatric cardiology. Philadelphia: WB Saunders Co.; 1963. p. 6.
2. Taussig HB. Congenital malformations of the heart. Cambridge, Harvard: University Press; 1960. p. 612.
3. Taussig HB. Thalidomide and phocomelia. Pediatrics. 1962; 30: 654.
4. McKwun T, McMahon B, Parsons CG. The familial incidence of congenital malformation of the heart. Br Hearth J. 1953; 15: 273.
5. Birch-Jensen A. Congenital deformities of the extremities. Op Dom Biol Hered Hum. 1948; 19: 74.
6. Holt M, Oram S. Familial hearth disease with skeletal malformations. Br Hearth J. 1960; 22: 236.
7. Harris LC, Osborne WP. Congenital absence or hypoplasia of the radius with ventricular septal defect: ventriculo-radial dysplasia. J Pediatr. 1966; 68: 265.
8. Lewis KB, Bruce RA. The upper limb-cardiovascular syndrome. JAMA. 1965; 193: 98.
9. Pigeon OH, Pérez-Treviño C, Rodríguez-García I. Cardiopatías congénitas y malformaciones óseas asociadas. Bol Med Hosp Infant Mex. 1979; 36: 135-47.
10. Amilachwari MB, Capriles MA, Regalado ME, Zerpa-Caires F. Síndrome de Holt-Oram. Presentación de un caso clínico. Bol Med Hosp Infant Mex. 1991; 48: 570-5.
11. Rybak M, Kozlowsky K, Kleczkowska A, Lewandowska J, Sokolowski J, Soltysik W. Holt-Oram syndrome associated with ectromelia and chromosomal aberrations. Am J Dis Child. 1971; 121: 490-5.
12. Turleau C, de Grouchy J, Chavin-Colin F, Dore FSJ, Seger J, Dautzemberg MD, et al. Two patients with interstitial del (14q), one with features of Holt Oram syndrome: exclusion mapping of PI (alfa -I-antitrypsin). Ann Genet. 1984; 27: 237-40.
13. Yang SP, Sherman S, Derstine JB, Schomberg SA. Holt Oram syndrome gene may be on chromosome 20. Pediatr Res. 1990; 27: 137A.
14. Terret JA, Newbury-Ecob R, Cross GS, Fenton I, Raeburn JA, Young I, et al. Holt-Oram syndrome is a genetically heterogeneous disease with one locus mapping to human chromosome 12q. Nature Genet. 1994; 6: 401-4.
15. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, Levi T, Elkins JA, Soultis J, et al. Mutations in human cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. Nature Genet. 1997; 15: 30-5.
16. Basson CT, Huang T, Lin RC, Bachinsky DR, Weremowics S, Vaglio A, et al. Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations. Proc Nat Acad Sci. 1999; 96: 2919-24.