

Síndrome cardio-digital (Holt-Oram). A propósito de un caso. Maternidad "Concepción Palacios". Caracas

Drs. Orlando Arcia, Dulce María Mata Campos, Alberto José Ramos Povea, Grecia Romero

RESUMEN: Se presenta el caso de una paciente de 33 años. IIg. 0p. 1 aborto con embarazo de 30 semanas y diagnóstico ecográfico de hidropesía fetal, oligohidramnios severo e hidronefrosis bilateral. Se realizó cesárea a las 31 semanas de gestación por perfil biofísico fetal comprometido. Nace con múltiples malformaciones, peso al nacer 1 400 g y talla 38 cm, se evidenció ausencia del pulgar derecho e hipoplasia marcada del antebrazo. Las características físicas, de laboratorio y el estudio genético son compatibles con un síndrome de Holt-Oram. El recién nacido fallece al 4º día de vida.

Palabras clave: Síndrome cardio-digital (Holt-Oram). Agenesia del pulgar. Malformaciones cardíacas. Hipoplasia del radio.

SUMMARY: We report the case of a 33 years old patient, gravida II, 1 abortion with a 30 weeks gestation and ecographic diagnostic of fetal hydrops, severe oligoamnios and bilateral hydronephrosis. Cesarean section was performed at 31 weeks of gestation for unsatisfactory biophysical profile. A newborn with multiple malformations was obtained, weight 1 400 g and size 38 cm, absence of right thumb and severe fore arm hypoplasia. Physical, laboratory and genetic study are compatible with Holt-Oram syndrome. The newborn died the 4th day of life.

Key word: Cardio-digital syndrome (Holt-Oram). Thumb agenesis. Cardiac malformations. Radius hypoplasia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome cardio-digital fue descrito en forma detallada por Mary Holt y Samuel Oram en 1960, quienes observaron en miembros de cuatro generaciones de una familia, defecto del septum auricular asociado a una anomalía congénita del pulgar (1). De incidencia baja pero no excepcional, es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, de expresividad muy variable, dado que el comienzo del desarrollo cardíaco y de la extremidad superior tiene lugar entre la tercera y séptima semana de vida embrionaria. En algunas series es más frecuente en el sexo femenino (2,3). Se han descrito varias alteraciones cromosómicas asociadas. Ryback y col. en 1921 describieron en una familia polaca la delección del brazo largo del

cromosoma del grupo B (4), Turleau y col. en 1984 describen una delección del cromosoma 14 (q23-q24) (5). Terretty y col. en 1994 realizaron un estudio con marcadores ADN relacionando el síndrome con el cromosoma 12q en miembros de cinco familias, de siete incluidas en la investigación (6). En 1996 se descarta el cromosoma 12q como causa del síndrome (7) y fue en 1997 cuando se demostró la existencia de mutaciones en el TBX5 (601620) gen, que explican este desorden (8,9). El TBX5 es un factor de la familia T-box de transcripción que juega un papel crítico en la organogénesis. Se han identificado 7 mutaciones en TBX5 en pacientes con el síndrome de Holt Oram; sin embargo, el significado funcional y el mecanismo patogénico molecular de estas mutaciones es poco conocida. En los casos con mutaciones (Q49K, I54T, G8OR, G169R, R237Q, R237W, S252I) se describen defectos en el enlace ADN, en la actividad de

Recibido: 18-11-03

Aceptado para publicación: 24-02-04

transcripción del ADN, interacción proteína-proteína (10,11).

El síndrome de Holt-Oram se caracteriza principalmente por la presencia de malformación del pulgar asociada a cardiopatía (12-14). Ciertas características físicas han sido descritas: la cara no suele estar afectada, aunque puede haber hipertelorismo, frente prominente, hipoplasia de huesos nasales, depresión del tabique nasal, nariz de base ancha (15).

En las manos puede haber malformaciones bilaterales, asimétricas; el pulgar puede ser hipoplásico o ausente, trifalángico o digitalizado; se ha encontrado hipoplasia o ausencia de metacarpianos, de falanges y huesos carpianos; otras veces huesos carpianos supernumerarios, sindactilia frecuentemente entre el pulgar y el índice, focomelia (10 %), clinodactilia y polidactilia (2,3,13,14,16,17). Antebrazo: ausencia o hipoplasia de radio, menos veces del cúbito. Newbury-Ecob y col. (16), reportan que de 44 familias estudiadas, 18 presentaban hipoplasia radial, más frecuente que la ausencia; la hipoplasia ungueal ocurre sólo en los pacientes con afectación radial (2,16). En brazo: hipoplasia de húmero.

En tórax: anomalías posibles del esternón (*peptum excavatum*), escápula y clavícula (2,3); ausencia del músculo pectoral mayor, escoliosis torácica, anomalías vertebrales (3). Varios autores describen el lado izquierdo como el más afectado (16,18).

Entre las cardiopatías congénitas la más frecuente es la comunicación interauricular y la ventricular, transposición de grandes vasos, tetralogía de Fallot, coartación de la aorta, estenosis de la pulmonar, arteria coronaria única, prolapso de la válvula mitral, persistencia del ductus arterioso, hipoplasia del corazón izquierdo, retorno venoso pulmonar anómalo y tronco arterioso (3,12,16,19,20).

La mayoría de los autores coinciden en que no hay correlación entre la severidad del defecto óseo y la cardiopatía; sin embargo, Newbury-Ecob y col. (16) encontraron una correlación estadísticamente significativa (3,16). En Venezuela se realizó un estudio retrospectivo encontrándose 5 casos: 1 varón y 4 mujeres, 3 pertenecientes a una misma familia. Todos con malformaciones de miembros superiores: pulgar hipoplásico en el 100 % de los casos, sindactilia blanda, malformaciones de radio y cúbito. Las cardiopatías descritas fueron: 4 pacientes con comunicación interauricular y 1 paciente con comunicación interauricular e interventricular aneurismática; bloqueo auriculoventricular, bloqueo

incompleto de la rama derecha del haz de Hiz, entre otros (21).

El diagnóstico prenatal se realiza por ultrasonido. Bron y col. (22) en 1988, describen 2 casos; la forma más severa fue evidenciada en etapas tempranas de la gestación. En el primer feto había comunicación auriculoventricular y defectos óseos pequeños en la semana 22 de gestación. Al segundo feto no se le detectó sino en la semana 30 un pequeño defecto del septum auricular (12,22). Se describen 2 tipos básicos:

- Completo: cardiopatía más malformación esquelética.
- Incompleto o disociado: síntomas cardíacos o esqueléticos aislados (2).

Caso clínico

Recién nacido masculino producto de segunda gesta, un aborto, entre padres no consanguíneos de 33 años de edad, ambos procedentes del Estado Guárico; sin antecedentes familiares de malformaciones. Durante el curso de su embarazo presentó infección urinaria en el 1° y 2° trimestres, con diagnóstico prenatal, a las 30 semanas de gestación, de hidropesía fetal, oligohidramnios severo, hidronefrosis bilateral. Madre O Rh+; VDRL y HIV negativos.

Nace por cesárea segmentaria bajo anestesia peridural en la Maternidad "Concepción Palacios" por perfil biofísico fetal comprometido. Edad de gestación: 31 semanas por ecografía y 34 semanas por Capurro. Peso al nacer: 1 400 g, talla: 38 cm, circunferencia cefálica: 28,5 cm. Al examen físico se evidenció microcefalia, fontanela anterior normotensa, suturas permeables, facies tosca, nariz de base ancha, paladar ojival, pabellones auriculares de implantación baja, pequeños, con rotación posterior, cuello corto, pterigium coli. Tórax simétrico, latido de punta positivo, latido para esternal derecho, soplo holosistólico. Cordón umbilical 2 vasos, hígado a 3 cm del reborde costal derecho. Bolsas escrotales poco desarrolladas, criptorquidia bilateral, pene 2,8 cm. Seno dermal; ano permeable. Extremidades superiores: hipoplasia marcada de antebrazo derecho, mano derecha zamba de 4 dígitos, ausencia del pulgar. Hipoplasia menos marcada de antebrazo izquierdo con artrogriposis interfalángica en 3° y 4° dedos, clinodactilia 5° dedo, ausencia del pulgar; hipoplasia ungueal. Extremidades inferiores: pie equinovaro izquierdo. Ortorlani positivo.

Antes de las 24 horas de nacido presentó ictericia,



Figura 1. Recién nacido con síndrome de Holt-Oram. Malformaciones de miembros superiores: hipoplasia de antebrazo derecho y ausencia de pulgares.



Figura 2. Ausencia bilateral de los pulgares. Recién nacido con síndrome de Holt-Oram.



Figura 3. Malformaciones de miembros inferiores asociada a pie equinovaro en recién nacido con síndrome de Holt-Oram.

petequias y equimosis en sitios de venopunción. No controlaba temperatura, llanto débil con poca respuesta a estímulos externos e hipertonia a predominio de miembros superiores.

Exámenes complementarios

Hematología completa: leucocitos 18.750, neutrófilos 54 %, monocitos 8 %, eosinófilos 7 %, (1312), mielocitos 2 %, metamielocitos 3 %, cayados 4 %, linfocitos 22 %; con granulaciones tóxicas en neutrófilos, dianocitos, macrocitos, normoblastos, reticulocitos 6,6 %, hemoglobina: 16,9 g %, hematocrito: 33 %; plaquetas 55 000. En controles se evidenció descenso de plaquetas hasta 30 000.

Proteína C reactiva: positiva. Proteínas totales 4,6 g albúmina 3,1 g. Glicemia y calcio normal. Bilirrubina total 12,9 mg/dL, bilirrubina indirecta 11,6 mg/dL, bilirrubina directa 1,3 mg/dL. Grupo sanguíneo ORh+ Coombs (-).

Sodio 130 mg/dL, potasio 3 mg/dL, tiempo de trombina y tromboplastina prolongados. Hemocultivo negativo. Pruebas para citomegalovirus, Ebstein Barr y toxoplasmosis negativas.

Radiografías de miembros superiores: hipoplasia radial derecha, sinostosis cúbito radial, cúbito ligeramente curvado, húmero indemne; mano: 4 metacarpianos, ausencia del pulgar. Extremidad superior izquierda: sinostosis cúbito radial superior, hipoplasia radial.



Figura 4. Agenesia de metacarpiano en recién nacido con síndrome de Holt Oram.

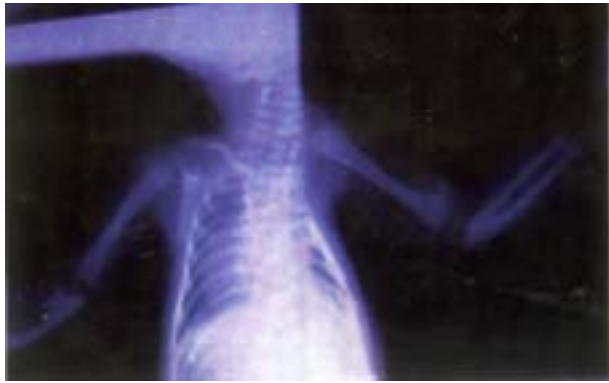


Figura 5. Hipoplasia de radio y sinostosis cúbito radial bilateral, en paciente con síndrome de Holt-Oram.

Ecusonograma cerebral normal; abdomen hidronefrosis bilateral.

Ecocardiograma: canal auriculoventricular completo, troncoarterioso y persistencia del conducto arterioso.

Cariotipo 46XY.

Se le administró oxígeno FiO_2 40 que se retiró progresivamente por controles gasométricos que evidenciaron acidosis metabólica e hiperoxemia. Fototerapia; inmunoglobulina 400 mg por kg dosis. Penicilina cristalina, gentamicina que se rotó al segundo día a cefotaxime, gentamicina. Plasma fresco congelado y concentrado plaquetario, vitamina K. Continuó en condiciones generales críticas. Fallece al 4° día de nacido.

DISCUSIÓN

Se plantearon los siguientes diagnósticos aparte del síndrome Holt-Oram: síndrome de trombocitopenia con aplasia radial (TAR); síndrome de anemia aplásica congénita con pigmentación y malformaciones (Fanconi) y el síndrome de Levy-Hollister.

Se descartó el síndrome TAR, el cual se caracteriza por presentar malformaciones esqueléticas: ausencia de radios con hipoplasia ungueal (sólo 10 % en forma unilateral) asociada frecuentemente con hipoplasia cubital y defectos de la mano, sin embargo, el pulgar siempre está presente, puede haber anomalías en húmero (50 %). El 5 % presenta afectación de miembros inferiores: luxación de caderas, subluxación de rodilla, torsión de tibias y y/o femorales; pies pequeños con implantación

anómala de los dedos (3,23); y alteraciones hematólogicas, trombocitopenia la cual es extremadamente grave en el primer año, con un recuento plaquetario menor de 100 000 y en la primera semana menor de 30 000. La trombocitopenia mejora en los 2 primeros años y llega casi a niveles normales en la etapa escolar (3,24). Puede haber cardiopatías en el 33 % de los pacientes; la más frecuente es la comunicación interauricular; otras malformaciones: renales, espina bífida, braquicefalia (2,25,26).

Aunque el neonato presentaba trombocitopenia importante, esto se debía al proceso séptico. También se evidenció eosinofilia, lo cual coincide con lo hallado por Frota y col. (27) en 2 pacientes con síndrome de Holt-Oram. En algunos desórdenes genéticos como el TAR, esto ocurre en 63 % de los casos, sin embargo, no encontramos en la literatura mundial una explicación de por qué ocurre la eosinofilia en el Holt-Oram.

Se descartó el síndrome anemia Fanconi el cual tiene una incidencia alta 1/300 y 1/600 y se caracteriza por presentar alteraciones hematológicas: pancitopenia con anisocitosis, trombocitopenia, leucopenia; signos de hematopoyesis fetal; elevación de la hemoglobina fetal y algunas enzimas intraeritrocitarias, persistencia de antígeno i en la superficie de los eritrocitos. Médula ósea hipoplásica, asociada a hipoplasia o aplasia del pulgar y pigmentación oscura de la piel, microftalmia, hipoacusia, puede haber cardiopatía congénita, hipospadia, hipogonadismo, criptorquidia, micro pene, retraso puberal (27).

El síndrome de Levy-Hollister fue descrito en 1973 en un hombre mexicano, de sus 8 hijos, 5 (4 niñas y 1 varón) lo tenían. Hipoplasia o aplasia del lagrimal con obstrucción del ducto nasal lagrimal, pabellón auricular en forma de copa e hipoacusia. Dientes pequeños incisivos laterales en forma de pinzas. Clinodactilia, duplicación de la falange distal del pulgar o pulgar trifalángico y sinodactilia (23). Aplasia radial uni o bilateral, aplasia o hipoplasia de glándulas salivares, malformaciones pulmonares y renales; hipospadia y facies dismórfica, microretrognatia pronunciada (28-32). Se descartó porque las características del síndrome no concuerdan con el caso.

REFERENCIAS

1. Holt M, Oram S. Family heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J.* 1960;22:236-242.
2. Cruz M, Bosh J. Atlas de síndromes pediátricos. 1ª

SÍNDROME CARDIO-DIGITAL

- edición. Barcelona: Publicaciones Médicas Espax; 1998.
3. Jones K. Smith's recognizable patterns of human malformation. 5ª edición. Filadelfia: WB Saunders Co.; 1995.
 4. Rybak M, Kozłowski K, Kleczkowska A, Lewandowska J, Sokolowski J, Soltysik-Wilk E. Holt-Oram syndrome associated with ectromelia and chromosomal aberrations. *Am J Dis Child.* 1971;121:490-495.
 5. Turleau C, De Grouchy J, Chavin-Colin F, Dore F, Seger J, Dautzenberg M, et al. Two patients with interstitial (14q), one with features of Holt-Oram syndrome: Exclusion mapping of Pi (alpha 1 antitrypsin). *Ann-Genet.* 1984;27:237-240.
 6. Terrett J, Newbury-Ecob R, Cross G, Fenton I, Raebun J, Young J, et al. Holt-Oram syndrome is a genetically heterogeneous disease with one locus mapping to human chromosome 12q. *Nature Genet.* 1994;6:401-404.
 7. Fryns J, Bonnet D, De Smet L. Holt-Oram syndrome with associated post axial and central polysyndactyly: Further evidence for genetic heterogeneity in the Holt-Oram Syndrome (letter) *Genet Counsel.* 1996;7:323-324.
 8. Li Q, Newbury-Ecob R, Terrett J, Wilson D, Curtis A, Yi C, et al. Holt Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury (T) gene family. *Nature Genet.* 1997;15:21-29.
 9. Basson C, Bachinsky D, Lin R, Levi T, El-kins J, Soultis J, et al. Mutations in human cause limb end cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nature Genet.* 1997;15:30-35.
 10. Fan C, Liu M, Wang Q. Functional analysis of TBX5 missense mutations associated with Holt-Oram syndrome. *J Biol Chem.* 2003;278(10):8780- 8785.
 11. Huang T. Current advances in Holt-Oram syndrome. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14(6):691-695.
 12. Braulke I, Herzog S, Thies U, Zoll B. Holt-Oram syndrome in four half-siblings with unaffected parents: Brief Clinical report. *Clin Genet.* 1991;39:241-244.
 13. Jeanty P, Silva S. Holt-Oram syndrome. [http://www.thefetus.net/section/articles/musculoskeletal/Holt-Oram syndrome. html](http://www.thefetus.net/section/articles/musculoskeletal/Holt-Oram%20syndrome.html).
 14. Glauser T, Zackal G, Weinberg P, Clancy R. Holt-Oram syndrome associated with the hypoplastic left heart. *Clin Genet.* 1989;36:69-72.
 15. Kantaputra P, Yamasaki K, Ishida T, Kishino T, Niikawa N. A dominantly inherited malformation syndrome with short stature, upper limb anomaly, minor craniofacial anomalies, and absence of TBX5 mutations: Report of a Thai family. *Am J Med Genet.* 2002;111(3):301-306.
 16. Newbury-Ecob R, Leanage R, Raeburn J, Young I. Holt-Oram syndrome: Clinical genetic study. *J Med Genet.* 1996;33:300-307.
 17. Temtamy S, Mckusick V. The genetics of hand malformations. Nueva York: Alan R Liss; 1978:117-133.
 18. Moens P, De Smet L, Fabry G, Fryns J. Holt-Oram syndrome: Postaxial y central polydactyly as variable manifestation in a four generation family. *Genet Counsel.* 1993;4:277-281.
 19. Smith A, Sack G, Taylor G. Holt-Oram syndrome. *J Pediatrics.* 1979;95:538-543.
 20. Sletten L, Pierpont M. Variation in severity of cardiac disease in Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;65:128-132.
 21. Pérez S, Amilachwari M. Síndrome de Holt-Oram: informe de 5 casos. *Avances Cardiol.* 1992;12(2):62-68.
 22. Bron J, Van Geijn H, Wladimiroff J, Van der Harten J, Kwee M, Sobotka-Plojhar M, et al. Prenatal ultrasound diagnosis of the Holt-Oram syndrome. *Prenatal Diag.* 1988;8:175-181.
 23. Letestu R, Vitrat N, Masse A, Le Covedic J, Lazar V, Rameau P, et al. Existence of a differentiation blockage at the stage of a megakaryocyte precursor in the thrombocytopenia and absent radii (TAR syndrome). *Blood.* 2000;95(5):1633-1641.
 24. Sola M, Del Vecchio A, Rimsza L. Valoración y tratamiento de la trombocitopenia, en la unidad de cuidados intensivos neonatales. *Clin Perinatol.* 2000;3:659-685.
 25. Aquino V, Mustafa M, Vaickus L, Wooley R, Buchanan S. Recombinant Interleukin 6 in the treatment of congenital thrombocytopenia associated with absent radii. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1998;20(5):474-476.
 26. Herrera J, Tellerías L, Pizarro O, Vargas L, Messen S, Rivera P, et al. Síndrome de TAR (trombocitopenia, aplasia radial): presentación de 2 casos. *Bol Hosp San Juan De Dios.* 1992;36(6):422-424.
 27. Frota J, Pereira W, Tiago L, Vallenás M, Leaes P, Blacher C, et al. Holt Oram syndrome revisited. Two patients in the same family. *Arq Bras Cardiol.* Sao Paulo Nov 1999;73:5-10.
 28. Hollister D, Klein S, De Jager H, Lachman R, Rimoin D. The lacrimoauriculo-dento-digital syndrome. *J Pediatr.* 1973;83:438-444.
 29. Thompson E, Pembrey M, Grahah J. Phenotypic variation in LADD syndrome. *J Med Genet.* 1985; 22:382-385.
 30. Francannet C, Vanlieferinghen P, Dechelotte P, Urbain M, Campagne O, Malpuech G. LADD syndrome in family and prenatal diagnosis. *Genet Counsel.* 1994; 5:85-91.
 31. Wiedemann H, Drescher J. LADD syndrome: Report of new cases and review of the clinical spectrum. *Europ J Pediatr.* 1986;144:579-582.
 32. Bamforth J, Kaurah P. Lacrimo-auriculo-dento-digital syndrome: Evidence for lower limb involvement and severe congenital renal anomalies. *Am J Med Genet.* 1992;43:932-937.

BIBLIOTECA M.A. SÁNCHEZ CARVAJAL



La Biblioteca “Dr. M.A. Sánchez Carvajal” es una biblioteca especializada en las siguientes áreas:

- Obstetricia y Ginecología
- Cáncer Ginecológico
- Fertilidad y Reproducción Humana
- Perinatología

Objetivos:

- Favorecer las labores de asistencia, investigación y educación médica.
- Proporcionar información actualizada de manera sistemática y completa a los usuarios.
- Orientar al usuario en la búsqueda y localización de información bibliográfica nacional e internacional.
- Difundir información en las áreas de especialización de la biblioteca.
- Mantener lazos de cooperación con bibliotecas y centros de documentación especializados en las ciencias médicas.

Colección

La Biblioteca cuenta con una rica colección de 113 títulos de revistas nacionales y extranjeras, 100 tesis de grados y 4 395 títulos monográficos, entre los cuales se encuentra una colección de libros raros

Servicios ofrecidos por la Biblioteca

- Consulta de la colección en sala de forma directa a través de estanterías abiertas, e indirectamente por medio de índices y fotocopias de tablas de contenidos de revistas.
- Búsquedas de información por medios automatizados
- Localización de información en otras bibliotecas y centros de documentación.
- Pedido de fotocopias de documentos, a través del Servicio Cooperativo de Acceso a Documentos

(SCAD), de la Biblioteca “Marcel Roche” del IVIC, Biblioteca “Humberto García Arocha” (IME-UCV)

- Atención de usuarios vía telefónica o por e-mail.
- Envío de información vía fax.
- Fotocopias y reproducción de láminas de acetato.

Nuestro Servicio de Búsqueda de Información Automatizada se apoya en las siguientes fuentes:

- Internet.
- Livecs 2001, base de datos de la Biblioteca “Humberto García Arocha”.
- Lilacs 39^{va}. Versión enero del 2001, con bases de datos en ciencias de la salud, desarrollada por el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud (BIREME).
- EMBASE *Obstetrics and Gynecology of Silverplatter Information*, base de datos especializada en Obstetricia y Ginecología, de 1991 a 2001.
- La Biblioteca de Salud Reproductiva de la OMS del 2001
- Catálogo de Publicaciones Periódicas del Centro de Documentación del Hospital “Dr. José Gregorio Hernández” 2^a edición 2001.
- SCAD, a partir de este servicio se puede acceder a documentos que se encuentran en el exterior, vía BIREME o en su defecto a través de Loansome Doc (U.S. *National Library of Medicine*).

SERVICIO DE REPRODUCCIÓN:

- Fotocopias.
- Ampliaciones y reducciones.
- Transparencias.
- Servicio mediante suscripción de tablas de contenidos, enviadas vía: fax, correo, o en la biblioteca.

DIRECCIÓN:

Sede de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, Maternidad Concepción Palacios, Av. San Martín, Caracas.
Teléfono: (+58-212) 451.5955 462.7147-
Fax: (+58-212) 451.0895
e-mail: sogvzla@cantv.net
www.sogvzla.org