

Síndrome de Holt-Oram asociado con hipertensión portal

Blanca Esthela Loya-García,¹
 Jesús Rafael Montesano-Delfín,²
 Juan Manuel Guízar-Mendoza,³
 Mayra Celina Gallegos-Rivas,⁴
 Martha Alicia Hernández-González,⁵
 Paulina Venegas-Loya⁶

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Holt-Oram se caracteriza por anomalías esqueléticas acompañadas de malformaciones cardíacas congénitas. Se hereda con un patrón autosómico dominante con elevada penetrancia. Se ha identificado la mutación en el gen factor de transcripción *TBX5*, importante en el desarrollo del corazón y extremidades superiores.

Caso clínico: adolescente masculino de 17 años de edad con anomalías musculoesqueléticas en antebrazos y manos, con defectos en la implantación de ambos pulgares asociados a hombros estrechos; comunicación auricular amplia tipo *ostium secundum*, así como degeneración cavernomatosa de la porta que condicionó hipertensión portal extrahepática y várices esofágicas secundarias. El diagnóstico de síndrome de Holt-Oram se estableció por estudios clínico, radiológico, electrocardiograma, ecocardiograma y resonancia magnética nuclear, los cuales también se realizaron a lo padres, quienes resultaron normales.

Conclusiones: el caso correspondió a una mutación *de novo* o a una mutación germinal en alguno de los padres. En México se han informado solo dos casos previos, ambos por mutación genética *de novo*, ninguno asociado a degeneración cavernomatosa de la porta e hipertensión portal.

SUMMARY

Background: the Holt-Oram syndrome (HOS) is characterized by skeletal abnormalities, frequently accompanied by congenital cardiac defects. It was first described by Holt and Oram in 1960. It has a prevalence of 0.95/10,000 live newborns. The syndrome shows a dominant autosomic heritage with high penetrance. A mutation in the transcription gene factor *TBX5* has been identified. This factor has been shown to be important in the heart and upper extremities development.

Clinical case: a 17 year-old boy with muscle-skeletal abnormalities in forearms and hands, with implantation defects of thumbs and narrow shoulders as well as wide atrial septal defect type *ostium secundum*. He also showed portal cavernomatosis degeneration which conditioned portal extrahepatic hypertension and esophageal varicose veins. The diagnosis was established by clinical, radiological and auxiliary studies. His parents were also studied, and they did not show abnormalities.

Conclusions: two previous cases have been reported in the Mexican medical literature, both due to *de novo* genetic mutation. However, none has been associated with portal cavernomatosis degeneration and portal hypertension.

Recibido: 17 de noviembre de 2006

Aceptado: 29 de marzo de 2007

Introducción

En 1960, Holt y Oram describieron la tríada que conforma el síndrome que lleva su nombre: defectos en el septum auricular, anomalías en la conducción cardíaca y malformaciones en mano.¹ En los siguientes 25 años ya se habían descrito alrededor de 200 familias con el síndrome.²

En Estados Unidos, este síndrome tiene una prevalencia estimada de 0.95 por cada 100 mil nacidos

vivos, aproximadamente 85 % de los casos se atribuye a mutaciones *de novo*. La forma de transmisión es por herencia autosómica dominante. El gen responsable, llamado *TBX5*, ha sido mapeado y clonado en 12q24.1.³⁻⁶

En el síndrome de Holt-Oram, las anomalías esqueléticas afectan a las extremidades superiores y a la cintura escapular, con una gran variabilidad o expresividad, que oscila desde focomelia hasta mínima limitación de movimiento de pulgares, codos u hom-

¹Unidad de Medicina Familiar 51
²Jefatura Delegacional de Prestaciones Médicas
³Coordinación Delegacional de Investigación en Salud
⁴Unidad Médica de Alta Especialidad 48
⁵Unidad Médica de Alta Especialidad 1
⁶Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco

Autores 1 a 5, Delegación Guanajuato

Instituto Mexicano del Seguro Social

Comunicación con:
 Blanca Esthela Loya-García.
 Tel: (477) 717 4800, extensión 31407.
 Correo electrónico:
 blanca.loya@imss.gob.mx

Palabras clave
 síndrome Holt-Oram
 hipertensión portal

Key words
 Holt-Oram syndrome
 hypertension, portal

bros. Las alteraciones de los pulgares son las más frecuentes y consisten en hipoplasia de la eminencia tenar, falta de oposición del pulgar, sindactilia parcial, pulgares trifalángicos/digitalizados e hipoplasia o ausencia de pulgares, todas dentro de los defectos preaxiales del eje radial. Otras anomalías esqueléticas descritas son hipoplasia uni o bilateral de radio, anomalías en clavículas, estrechez de la cintura escapular o hipoplasia de la musculatura correspondiente.⁷⁻¹³

En el aparato cardiovascular es frecuente la comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, comunicación interventricular, tronco arterioso o canal auriculoventricular común. Como anomalías cardíacas menores se han descrito trastornos del ritmo e incluso examen cardiológico normal en 25 % de los casos.¹⁴⁻¹⁷

Los criterios clínicos aceptados para realizar el diagnóstico del síndrome de Holt-Oram son malformaciones preaxiales del eje radial, historia familiar o personal de defectos cardíacos septales o de la conducción, lo que puede mostrar evidencia de la transmisión genética.¹⁸ No existe correlación entre la gravedad de las anomalías esqueléticas y cardíacas.¹⁹

El diagnóstico diferencial debe realizarse con entidades como la asociación VACTERL, pancitopenia de Fanconi, anomalía de Poland, trombocitopenia, ausencia de radio y la embriopatía por talidomida, entre otras.²⁰

Caso clínico

Adolescente masculino de 17 años de edad, originario de la ciudad de León, Guanajuato, hijo de padres jóvenes no consanguíneos, sin antecedentes familiares de anomalías genéticas, quien cuenta con antecedentes familiares de diabetes mellitus en rama paterna; ambos padres y una hermana sanos, una hermana con asma. Fue producto del primer embarazo, durante el cual la madre recibió medicamentos no especificados y no presentó complicaciones. El embarazo fue de término y el nacimiento través de parto eutócico, sin antecedentes perinatales relevantes. Desde el nacimiento, la madre notó las manos de su hijo diferentes, "curvadas y un poco raras". El desarrollo psicomotor fue normal.

A los cuatro años de edad se detectó soplo cardíaco y a los cinco años presentó hepatitis catalogada como tipo A, seguida de sangrado de tubo digestivo alto. Por endoscopia se identificaron várices esofágicas secundarias a hipertensión portal. Posteriormente, el paciente continuó con episodios de sangrado de tubo digestivo alto que ocasionaron anemia y la necesidad de hemotransfusiones múltiples. A la edad

de nueve años ingresó al Instituto Mexicano del Seguro Social, donde se inició estudio con la elaboración del árbol genealógico; mediante el interrogatorio no se identificaron familiares enfermos.

A la exploración física se identificó pecho hendidado, hombros asimétricos, el derecho más estrecho, hipoplasia leve de pectoral derecho, *cubitus valgus*, brazos, antebrazos y manos cortos (figura 1). Movimientos completos de los codos incluida la pronosupinación de los antebrazos. Muñecas con chasquido en la extensión forzada, hipoplasia de las eminencias tenares con implantación de los pulgares al mismo nivel que el resto de los dedos, pulgares hipoplásicos y ausencia del ángulo tenar en forma bilateral (figura 2).

Los estudios radiográficos mostraron cartílagos de crecimiento fusionados; en la proyección anteroposterior de los codos se observó hipoplasia de la



Figura 1. Manifestaciones clínicas del síndrome de Holt-Oram: pecho hendidado, hombros asimétricos, el derecho más estrecho, hipoplasia leve de pectoral derecho, cubitus valgus y alteraciones bilaterales del eje radial



Figura 2. Manifestaciones clínicas en las manos: pulgares digitalizados, hipoplasia de las eminencias tenares identificadas como defectos preaxiales del eje radial

epitróclea humeral derecha, los huesos de la muñeca con escafoides partido, lo que ocasiona una posición más distal de los pulgares, así como hipoplasia de las falanges de los pulgares (figuras 3 y 4). A juicio del médico ortopedista, el resto de estudios radiológicos (brazo, tórax y columna) normal.

Desde el punto de vista cardiovascular, el paciente tiene disnea de grandes esfuerzos, sin cianosis ni síncope; a la auscultación, con desdoblamiento fijo del segundo ruido, el componente pulmonar del segundo ruido de intensidad normal y soplo expulsivo corto en el foco pulmonar.

En el electrocardiograma se observó bradicardia sinusal con eje eléctrico desviado hacia la izquierda a -60° , bloqueo auriculoventricular incompleto de primer grado por bloqueo de la rama derecha del haz de His y hemibloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His; todos estos hallazgos típicos de los defectos septales interatriales amplios (figura 5).

El ecocardiograma transtorácico evidenció comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, defecto de 25 mm con flujo de izquierda a derecha Qp/Qs

de 3:1 (relación razón de flujo pulmonar sobre flujo sistémico) y drenaje venoso pulmonar normal.

La resonancia magnética nuclear cardiovascular corroboró el diagnóstico de comunicación interauricular tipo *ostium secundum* amplia, con cortocircuito de izquierda a derecha e hipertensión arterial pulmonar por hiperreflujo (figura 6).

Se realizó estudio de cariotipo, el cual fue normal: 46,XY.

El diagnóstico de síndrome de Holt-Oram se estableció al integrarse las malformaciones de las extremidades superiores y de corazón.

Se realizó exploración física a ambos padres y a las dos hermanas, complementada con radiografía de tórax, electrocardiograma y estudio de ecocardiograma transtorácico bidimensional; se descartó alteraciones en los cuatro miembros de la familia. Lo anterior apoyó que el caso correspondió a una mutación *de novo* o a una mutación germinal en alguno de los padres.

El estudio de la hepatopatía incluyó serología para hepatitis B y C, así como anticuerpos antiVIH, los cuales fueron negativos. Por ecografía Doppler se confirmó el diagnóstico de hipertensión portal extrahepática secundaria a degeneración cavernomatosa de la porta. La biopsia hepática fue normal. Se corroboró hiperesplenismo por la presencia de espleno-

Loya-García BE et al.
Síndrome de
Holt-Oram
e hipertensión portal



Figura 3. Radiografías comparativas de manos que muestran los huesos escafoides fragmentados, que alteran la cuadratura de la eminencia tenar y la posición de los pulgares impidiendo la oposición normal de los mismos



Figura 4. Radiografía posteroanterior de los codos que muestran hipoplasia de la epitróclea derecha

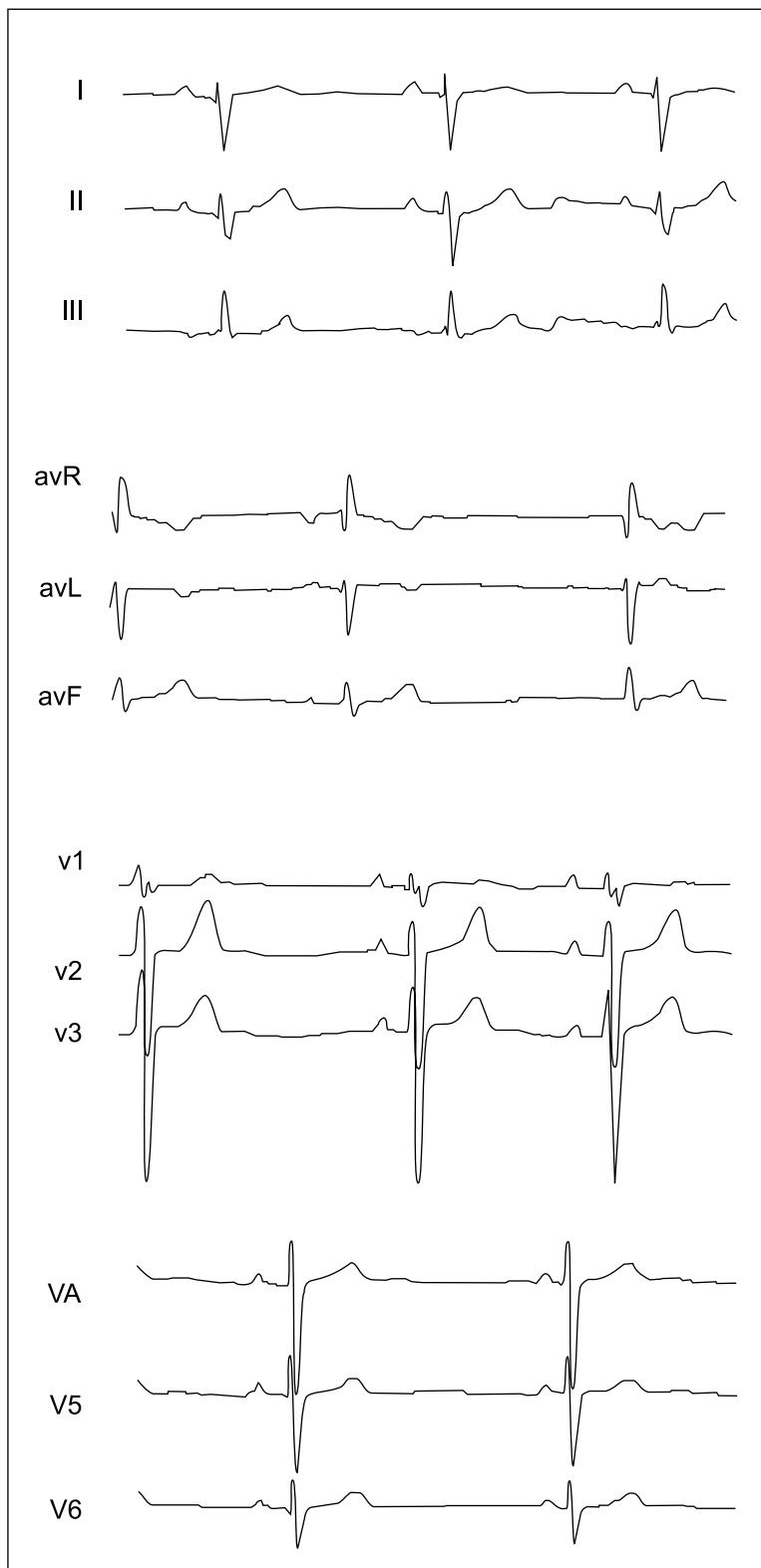


Figura 5. El estudio electrocardiográfico muestra bradicardia sinusal, eje eléctrico desviado hacia la izquierda a -60° , bloqueo auriculoventricular de primer grado, bloqueo completo de la rama derecha del haz de His y hemibloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda del haz de His

megalia y citopenia acompañadas de hiperplasia de médula ósea, con várices esofágicas grado III. Las várices esofágicas ocasionaron sangrado de tubo digestivo alto en repetidas ocasiones con descompensación hemodinámica, por lo que el paciente requirió hemotransfusiones y manejo en terapia intensiva.

A la edad de 10 años se realizó derivación esplenorrenal distal tipo Warren, así como ligadura de várices troncales. Cinco meses después, la ecografía Doppler mostró trombosis de la vena porta con sustitución mediante la arteria hepática, estenosis de la derivación esplenorrenal en 5 cm de longitud, con aparente recanalización a partir de colaterales. El paciente tuvo como complicación importante ascitis quilosa que ocasionó descompensación hemodinámica y desnutrición severa, motivo por el que permaneció hospitalizado por espacio de un año y requirió apoyo vital de nutrición parenteral.

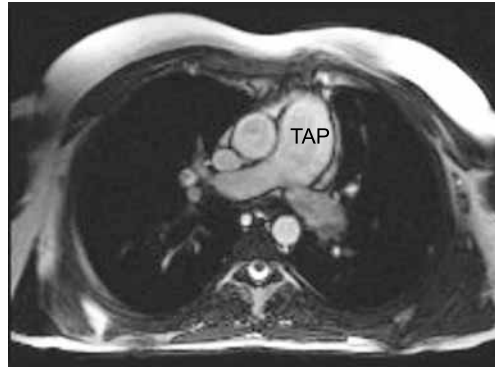
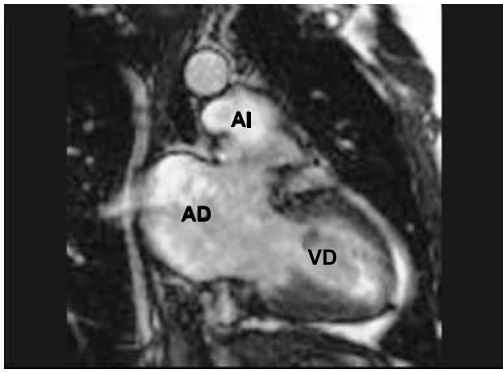
Estudios subsecuentes por endoscopia mostraron que las várices esofágicas evolucionaron de grado II a III, agregándose gastropatía hipertensiva severa, motivo por el que a la edad de doce años el paciente fue tratado con escleroterapia. Ocho meses después se confirmó la persistencia de gastropatía hipertensiva y de várices esofágicas grado III, por lo que se realizó nuevamente ligadura de várices esofágicas.

A los quince años de edad, durante una evaluación ultrasonográfica de abdomen, en la vesícula biliar se observaron imágenes ecogénicas pequeñas sugestivas de litos, por lo que se efectuó colecistectomía por laparoscopia.

La última biometría hemática mostró persistente leucopenia y trombocitopenia, con cifras promedio de 3904/mL y 60 mil/mL, respectivamente. Las pruebas de coagulación: tiempo de protrombina y parcial de tromboplastina discretamente alargados con 15.9 y 51 segundos, respectivamente. Las pruebas de funcionamiento hepático más recientes: leve incremento en la transaminasa glutámica pirúvica (99 U/L) y glutámica oxalacética (61 U/L), así como en las bilirrubinas totales (2.06), indirecta (1.74 y 0.33 mg/dL, respectivamente). Todos estos resultados indicativos de insuficiencia hepática.

Discusión

Los síndromes corazón-mano son un grupo genéticamente heterogéneo causado por mutaciones en diferentes genes. El gen responsable del síndrome de Holt-Oram fue mapeado en 1994 en el cromosoma 12q24.1;⁴ fue identificado más tarde como el gen *TBX5*,³ que pertenece a una familia de genes alta-



Loya-García BE et al.
Síndrome de
Holt-Oram
e hipertensión portal

Figura 6. Resonancia magnética cardiovascular. a) Coronal: defecto septal interatrial y ambas aurículas dilatadas. b) Eje corto: existe gran dilatación del ventrículo derecho por sobrecarga diastólica secundaria al defecto septal. AD = aurícula derecha, AI = aurícula izquierda, TAP = tronco de la arteria pulmonar, VD = ventrículo derecho

mente conservada llamada *T-box* cuyos productos son factores de transcripción que se unen a los surcos del ADN y son esenciales en el desarrollo embrionario normal del mesodermo en el cuarto arco braquial, donde se inicia el desarrollo del tubo cardiaco y de las extremidades superiores hacia la cuarta semana de vida embrionaria.²¹⁻²³

Las mutaciones puntuales descritas en este gen provocan el cambio de un aminoácido o afectan la producción total de la proteína con la consiguiente haploinsuficiencia, es decir, la producción de la mitad de producto proteico por el alelo normal.⁶ El estudio de estas mutaciones ha permitido delinear los criterios clínico-diagnósticos del síndrome de Holt-Oram como malformaciones preaxiales del eje radial, historia familiar o personal de defectos cardíacos septales o de la conducción. Se ha observado que no existe una correlación genotipo-fenotipo, es decir, el tipo de mutación en el gen *TBX5* no se relaciona con el grado y tipo de malformaciones esqueléticas ni cardíacas.¹⁹

El modo de transmisión es por herencia autosómica dominante con alta penetrancia y expresividad variable, por ello existe un amplio rango de fenotipos del síndrome de Holt-Oram. Se acepta que 85 % de los casos se presenta por mutación *de novo*, que puede ser por una mutación germinal en alguno de los progenitores.²⁰

La expresión en las manifestaciones esqueléticas puede variar desde formas subclínicas solo detectadas por radiografías hasta una franca focomelia, aunque se concentra en los miembros superiores, incluidos los hombros, y pueden ser unilateral, asimétrica o bilateral; una característica importante es que las alteraciones de los pulgares son de localización preaxial.

Las manifestaciones cardíacas se observan en aproximadamente 85 % de los casos y varían desde defecto septal auricular o ventricular, canal auriculoventricular, diferentes tipos de bloqueo auriculoventricular, fibrilaciones auriculares y disfunción del nodo sinusal, o incluso estar ausentes en el paciente pero presentarla alguno de los padres.²⁰ Esta variación en las manifestaciones debe tomarse en cuenta para la integración diagnóstica, además de ampliar el estudio a la familia para brindar asesoramiento genético adecuado.

La presencia de otras malformaciones asociadas en un paciente deberá orientar el diagnóstico de otros síndromes corazón-mano provocados por mutaciones fuera del gen *TBX5*.¹⁸

El presente caso reúne los criterios para el diagnóstico de síndrome de Holt-Oram, al expresarse en el paciente malformaciones de miembros superiores y corazón. Similar a lo informado por Pigeon en 1979 y Amilachwari en 1991, no se identificaron alteraciones en los padres ni hermanos del paciente, por lo que se planteó la posibilidad de una mutación genética *de novo* como explicación a la aparición aislada del síndrome en un solo miembro de la familia.

Es importante conocer esta alteración genética, pues personas jóvenes con comunicación interauricular y trastornos en la conducción del estímulo cardíaco con afectación al ritmo sin explicación clara, pueden presentar este trastorno y solo una búsqueda minuciosa permitirá su detección.

Por otra parte, no se ha informado la asociación entre la serie de anomalías que conforman el síndrome de Holt-Oram y la hipertensión portal.

La degeneración cavernomatosa de la vena porta es una entidad de la infancia que lleva a hipertensión portal, la cual se ha relacionado con la realización de cateterismo umbilical en etapa neonatal, infecciones del periodo neonatal y traumatismos abdominales, entre otros. Puede manifestarse como una hemorragia digestiva superior, con o sin melena, esplenomegalia, red venosa colateral y en etapas tardías puede observarse pancitopenia.²⁴

En nuestro paciente, la hipertensión portal fue identificada posterior a un cuadro calificado como hepatitis viral tipo A, con el consiguientes incremento de la presión en el árbol portal secundario primordialmente a resistencia en su paso por el hígado e incremento en el flujo que sobrepasa la capacidad normal del hígado para el manejo de un superávit de volumen.

Es importante mencionar que no se ha documentado la relación entre síndrome de Holt-Oram e hipertensión portal, sin embargo, Pravaan describió una combinación rara no informada previamente de síndrome de Holt-Oram, per-

sistencia del conducto arterioso, isomerismo auricular izquierdo aislado e interrupción de la vena cava inferior con continuación en la hemiacigos a la vena cava superior izquierda.²⁵

El pronóstico de los pacientes depende de la magnitud y lugar de las lesiones cardiacas, algunas de las cuales pueden corregirse con cirugía o procedimientos percutáneos.

Agradecimientos

A la doctora Norma Amador Licon, por el apoyo para la presentación del caso clínico, y por sus valiosos comentarios y sugerencias. Así como al doctor Daniel Pérez Cervantes, director de la Unidad de Medicina Familiar 51, por su firme y completo apoyo en todo momento.

Referencias

1. Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, Weissman B, Poznanski, Traill TA, et al. The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome). *New Engl J Med* 1994;330:885-891.
2. Gondres-Argote R, Socorro-Febles D, Rondón-García OV, Melo-Víctores M. Síndrome de Holt y Oram. Presentación de un caso. *Rev Cubana Ortop Traumatol* 2000;14(1-2):56-61.
3. Basson CT, Huang T, Lin RC, Bachinsky DR, Weremowicz S, Vaglio A, et al. Different TBX5 interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations. *Proc Nat Acad Sci* 1999;96:2919-2924.
4. Terrett JA, Newbury-Ecob R, Cross GS, Fenton I, Raeburn JA, Young ID, et al. Holt-Oram syndrome is a genetically heterogeneous disease with one locus mapping to human chromosome 12q. *Nature Genet* 1994;6:401-404.
5. Ruiz JC, Legius E, Cuppens H, Moens P, Marynen P, Cassiman JJ. Exclusion of linkage to 14q23-24 in a family with Holt-Oram syndrome. *Clin Genet* 1994;46:257-259.
6. Li QY, Newbury-Ecob RA, Terrett JA, Wilson DI, Curtis ARJ, Yi CH, 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.
7. Boehme DH, Shotar AO. A complex deformity of appendicular skeleton and shoulder with congenital heart disease in three generations of a Jordanian family. *Clin Genet* 1989;36:442-450.
8. Sletten LJ, Pierpont MEM. Variation in severity of cardiac disease in Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet* 1996;65:128-132.
9. Zhang KZ, Sun QB, Cheng TO. Holt-Oram syndrome in China: a collective review of 18 cases. *Am Heart J* 1986;111:572-577.
10. Kantaputra PN, 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;111:301-306.
11. Smith AT, Sack GH Jr, Taylor GJ. Holt-Oram syndrome. *J Pediatr* 1979;95:538-543.
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. Letts RM, Chudley AE, Cumming G, Shokeir M. The upper limb-cardiovascular syndrome (Holt-Oram syndrome). *Clin Orthop* 1976;116:149-154.
13. Newbury-Ecob RA, Leanage R, Raeburn JA, Young ID. Holt-Oram syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet* 1996;33:300-307.
14. Sahn DJ, Goldberg SJ, Allen HD, Canale JM. Cross-sectional echocardiographic imaging of supracardiac total anomalous pulmonary venous drainage to a vertical vein in a patient with Holt-Oram syndrome. *Chest* 1981;79:113-115.
15. Glauser TA, Zackai E, Weinberg P, Clancy R. Holt-Oram syndrome associated with the hypoplastic left heart syndrome. *Clin Genet* 1989; 36:69-72.
16. Pigeon OH, Pérez-Treviño C, Rodríguez-García I. Cardiopatías congénitas y malformaciones óseas asociadas. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1979; 36:35-47.
17. Amilachwari MB, Capriles MA, Regalado ME, Zerpa-Caires F. Síndrome de Holt-Oram. Presentación de un caso clínico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991;48:570-575.
18. McDermott DA, Bressan MC, He J, Lee JS, Afimos S, Brueckner M, et al. TBX5 genetic testing validates strict clinical criteria for Holt-Oram syndrome. *Pediatr Res* 2005;58(5):981-986.
19. Brassington AM, Sung SS, Toydemir RM, Le T, Roeder AD, Rutherford AE, et al. Expressivity of Holt-Oram syndrome is not predicted by TBX5 genotype. *Am J Hum Genet* 2003;73(1):74-85.
20. Basson CT, Solomon SD, Weissman B, MacRae CA, Poznanski AK, Prieto F, et al. Genetic heterogeneity of heart-hand syndromes. *Circulation* 1995; 91:1326-1329.
21. Plageman TF Jr, Yutzey KE. T-box genes and heart development: putting the T in heart. *Dev Dyn* 2005; 232(1):11-20.
22. Gibson-Brown JJ, Agulnik SI, Chapman DL, Alexiou M, Garvey N, Silver LM, et al. Evidence of a role for T-box genes in the evolution of limb morphogenesis and the specification of forelimb/hindlimb identity. *Mech Dev* 1996;56(1-2):93-101.
23. 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;15:30-35.
24. Dávila-de Campagnaro E, Rivas-Soreliz C. Cavernomatosis de la vena porta. Aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002; 59(1):21-25.
25. Varma PK, Padmakumar R, Harikrishnan S, Koshy T, Neelakandhan KS. Holt-Oram syndrome with hemiazygous continuation of inferior vena cava. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2006; 14:161-163.