



Figura 1. **A)** Caso 1. Defecto de reducción transversal del miembro superior izquierdo con fragmento óseo sobre el que se implanta la mano. Obsérvese también la asimetría torácica y el miembro superior derecho en cúbito valgo. **B)** Caso 2. Digitalización e implantación distal de ambos pulgares.

Síndrome de Holt-Oram

Sr. Editor:

El síndrome de Holt-Oram (*heart-hand syndrome*) es un trastorno de herencia autosómica dominante con alta penetrancia que presenta una gran variabilidad de expresión fenotípica, tanto intraindividual como intrafamiliar¹. Clínicamente asocia anomalías esqueléticas en la extremidad superior con anomalías cardiovasculares. Tiene una incidencia estimada de 1/100.000 nacidos vivos². Hasta la actualidad se han descrito aproximadamente 200 familias afectadas³.

Se presentan 2 casos clínicos que muestran la expresividad variable de este síndrome.

El primer caso corresponde a un varón de 4 años que nos fue remitido para valoración de defecto de reducción del miembro superior. El padre presentaba pulgar trifalángico y era portador de un marcapasos; la hermana tenía una comunicación interauricular y ambos pulgares trifalángicos. Como antecedentes personales, destacaba que el paciente había sido intervenido de comunicación interauricular tipo *ostium secundum* varios meses antes de nuestra valoración. En la exploración se observaba *pectum excavatum* con

clavículas cortas; en la extremidad superior derecha, el brazo y antebrazo son cortos, con cúbito valgo y sindactilia parcial del primer y segundo dedos con pulgar trifalángico. El miembro superior izquierdo está mayormente afectado, presentando un defecto de reducción transversal proximal donde existe un fragmento óseo y a continuación se implanta la mano izquierda, en la que falta el pulgar y existe clinodactilia del quinto dedo (fig. 1A). En los exámenes complementarios realizados el estudio cardiológico muestra un bloqueo auriculoventricular de primer grado, y el estudio radiológico confirmó las anomalías descritas.

El segundo caso es el de un paciente varón de 8 años, de padres desconocidos, que fue valorado por presentar alteración de la cintura escapulohumeral. En la exploración destacaban un tórax asimé-

trico y estrecho con clavículas cortas, *pectum excavatum*, hipoplasia bilateral de pectorales y digitalización e implantación distal de ambos pulgares (fig. 1B). En las exploraciones complementarias, la radiografía de esqueleto confirma los hallazgos de la exploración clínica, y además se observa escoliosis dorsal. El estudio cardiológico demostró bradicardia sinusal asintomática sin cardiopatía estructural de base.

En el síndrome de Holt-Oram, las anomalías esqueléticas afectan a las extremidades superiores y a la cintura escapular con una gran diversidad que oscila desde focomelia hasta mínima limitación de movimiento de pulgares, codos u hombros. 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. Otras anomalías esqueléticas que se han descrito son la hipoplasia de radios, las anomalías claviculares, la estrechez de la cintura escapular o la hipoplasia de la musculatura.

En cuanto al aparato cardiovascular lo más frecuente es encontrar comunicación interauricular del tipo *ostium secundum*, comunicación interventricular, tronco arterioso o canal auriculoventricular común. Como anomalías cardíacas menores se han descrito las alteraciones electrocardiográficas sin alteración estructural, las anomalías de la válvula mitral, miocardiopatías o examen cardiológico normal.

Estos 2 casos que aquí se presentan son una muestra de la gran variabilidad de afectación del síndrome. El segundo caso manifiesta una discreta alteración de la cintura escapular y digitalización de los pulgares con alteraciones en el ECG sin cardiopatía estructural. El primer caso demuestra incluso la expresividad variable intrafamiliar, pues el niño tiene comunicación interauricular, al igual que su padre y su hermana, y bloqueo auriculoventricular y presenta afectación ligera de miembro superior derecho con discreta cortedad del mismo y pulgar trifalángico (igual que su padre y hermana) y marcada afectación del miembro superior derecho.

Para realizar el diagnóstico de síndrome de Holt-Oram⁴ deben estar presentes las alteraciones características de la extremidad superior; posteriormente se demostrará la afectación cardíaca, bien en el mismo individuo, bien en sus progenitores, mostrando así evidencia de la transmisión genética. No existe correlación entre la gravedad de las anomalías esqueléticas y cardíacas. El diagnóstico diferencial debe realizarse con entidades como la asociación VACTERL, la pancitopenia de Fanconi, la anomalía de Poland, la trombocitopenia-ausencia de radio y la embriopatía por talidomida, entre otros.

El gen responsable, llamado *TBX5*⁵, ha sido mapeado y clonado en 12q24.1. Es la primera localización cromosómica de un gen responsable de defectos congénitos del septo cardíaco en seres humanos. El *TBX5* pertenece a una familia de genes (*T-box transcription factor family*) implicados en el desarrollo y diferenciación del mesodermo.

El pronóstico de estos pacientes depende de la intensidad de las lesiones cardíacas. Puesto que la afectación cardíaca puede no aparecer en un mismo individuo, debemos tener presente el síndrome de Holt-Oram en el diagnóstico diferencial de las anomalías del miembro superior, sobre todo en los defectos de reducción, realizando además una adecuada anamnesis que nos será de inestimable ayuda para valorar la transmisión autosómica dominante.

C. Cáceres Marzal^a, E. Galán Gómez^{a,b},
F.M. Campo Sampedro^{a,c} y J.J. Cardesa García^a

^aDepartamento de Pediatría y ^bUnidades de Genética y ^cCardiología Infantil. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario Infanta Cristina. SES. Facultad de Medicina UEX. Badajoz. España.

Correspondencia: Dr. E. Galán Gómez.
Unidad de Genética. Hospital Materno-Infantil.
Avda. Damián Téllez Lafuente, s/n. 06010 Badajoz. España.
Correo electrónico: egalan@ctv.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Montagut P. Síndrome de Holt-Oram en un recién nacido. Arch Pediatr 1996;47:41-4.
2. Bonnet D, Pelet A, Legeai-Mallet L, Sidi D. A gene for Holt-Oram syndrome maps to the distal long arm of chromosome 12. Nature Genetics 1994;6:405-8.
3. Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, Weissman B. The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome. N Engl J Med 1994;330:885-91.
4. Terret J, Newbury-Ecob R, Cross G, Fenton I. Holt-Oram syndrome is a genetically heterogeneous disease with one locus mapping to human chromosome 12q. Nature Genetics 1994;6:401-4.
5. Basson C, Huang T, Lin R, Bachinsky D, Weremowicz S. Different *TBX5* interactions in heart and limb defined by Holt-Oram syndrome mutations. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:2919-24.