

Síndrome Holt-Oram asociado con anomalías faciales. Informe de un caso

RESUMEN

Los síndromes cardiomiélicos se originan por mutaciones en los factores de transcripción del dominio T-Box y cursan con malformación esquelética de la extremidad superior y cardiopatía congénita. El síndrome Holt-Oram es una malformación de la extremidad superior con disgenesia ósea: radial, tenar o carpal, acompañada de defecto cardíaco congénito. Se hereda en forma autosómica dominante por una mutación en el gen TBX5 localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q24.1) y se manifiesta con gran diversidad fenotípica. Se describe una paciente con síndrome Holt-Oram con inusuales y notables anomalías en la cara: microsomía hemifacial derecha, frente alta y prominente, hipertelorismo, puente nasal deprimido, micrognatia y orejas con inserción baja. El informe del caso incrementa la información del espectro clínico y delinea los hallazgos dismórficos faciales.

SUMMARY

Cardiomyelic syndromes have skeletal malformations of the upper limb and congenital heart disease, and are related to mutations in transcription factors with T-Box domains. Holt-Oram syndrome is characterized by upper-extremity malformations involving the radial, thenar, or carpal bones and congenital heart defects. It is inherited in an autosomal dominant manner, a mutation in TBX5 gene located on chromosome 12 (12q24.1) is associated with variable phenotypes. This is an unusual case of a patient with Holt-Oram syndrome associated with facial anomalies: hemifacial microsomia on the right side, forehead prominent and tall, hypertelorism, depressed nasal bridge, low set ears and micrognathia. The presentation broadens the clinical spectrum with delineation of facial dysmorphic features.

¹Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

²Universidad Federal de Pará, Belém, Pará, Brasil

Comunicación con:
Jorge Arturo
Aviña-Fierro.
Tel: (33) 3674 3701.
Correo electrónico:
avinafie@megared.net.mx

Introducción

Los síndromes cardiomiélicos son malformaciones esqueléticas del miembro superior acompañadas de cardiopatía congénita, con origen en mutaciones deletéreas de factores de transcripción con dominios de tipo T-Box; la entidad clínica más frecuente es el síndrome Holt-Oram originado por una mutación en el gen TBX5 que altera la estructura tridimensional de la proteína e impide su correcta unión al ADN y afecta el desarrollo de la extremidad y del corazón.¹

El síndrome Holt-Oram es un complejo de malformación por defecto reduccional de la extremidad superior y cardiopatía congénita; su frecuencia es de uno por cada 100 000 nacimientos, afecta a sujetos de ambos sexos por igual, aunque en la mujer suele ser más severo. Siempre existe afección de la extremidad superior y 85 % de los pacientes padece alguna afección cardíaca. Existe un defecto en el

desarrollo embriogénico del rayo radial preaxial, la alteración puede ser bilateral pero asimétrica, hay un amplio espectro fenotípico de disgenesia ósea, desde leve acortamiento de antebrazo o brazo hasta focomelia, además de anormalidades de la mano: alteración carpal, hipoplasia radial y disostosis del pulgar (trifalángico o aplásico); la cardiopatía suele ser un defecto septal auricular o ventricular, defecto en canal atrioventricular o anormalidades de conducción con arritmia y bloqueo cardíaco.²

El gen responsable se encuentra en el brazo largo del cromosoma 12 (12q24.1) que codifica el factor de transcripción TBX5; su alteración produce un codón de detención prematura que trunca la proteína en formación por detención de transcripción.³ Holt y Oram describió el síndrome por primera vez en 1960, al observar integrantes de varias generaciones de una familia con anormalidad congénita de pulgares y defecto cardíaco interauricu-

Palabras clave

síndrome de Holt-Oram
anomalías congénitas

Key words

Holt-Oram syndrome
congenital abnormalities

lar.⁴ La herencia es autosómica dominante con penetrancia casi completa pero de expresión variable; existe anticipación pues la severidad clínica se incrementa en generaciones sucesivas. Casi 60 % de los casos es familiar y 40 % esporádico con mutaciones *de novo* o sin herencia paterna; existen 37 tipos descritos. Aproximadamente se han informado 300 casos en el mundo.⁵

Caso clínico

Niña de dos años y nueve meses de edad, producto de la tercera gestación a término, normoevolutiva, sin exposición a medicamentos o teratógenos. Toda la familia sana: padre de 36 años y madre de 34 años de edad, no consanguíneos; dos hermanos de nueve y seis años de edad, sin malformaciones. Nació por cesárea iterativa, peso al nacer de 3050 g, talla de 49 cm, Apgar 8-9; permaneció hospitalizada por malformación de extremidad superior derecha y cardiopatía congénita. La afección de la extremidad superior derecha mostraba importante acortamiento de antebrazo por hipoplasia radial y cubital, así como mano zamba (figura 1); hemivértebras lumbares de L3 a L5. Cardiopatía compleja con aurícula única, atresia tricuspídea, ventrículo derecho pequeño, comunicación interventricular amplia que casi formaba un ventrículo único, así como dilatación de arteria pulmonar. El diagnóstico clínico final fue síndrome Holt-Oram, cariotipo 46,XX.

La exploración al momento de este informe: paciente diminuta para su edad, peso de 6600 g, talla de 65 cm, perímetros cefálico de 45 cm, torácico

de 45 cm y abdominal de 46 cm; todas las mediciones debajo del tercer percentil. Dismorfismo facial: silueta ovoidea con vértice mentoniano, frente alta, amplia y abombada, arcos superciliares planos, cejas arqueadas, escasas y finas, asimetría facial por moderada hipoplasia del lado derecho (microsomía hemifacial), fisuras palpebrales ascendentes; puente nasal amplio y deprimido, nariz ancha, narinas antevertidas, alas nasales gruesas, columela corta, filtrum plano (figura 2), pabellones auriculares en inserción baja con rotación posterior, boca entreabierta con labios delgados, micrognatia (figura 3). Cuello corto, tórax discretamente abombado, área cardíaca con importante soplo holosistólico paraesternal izquierdo bajo, frémito palpable, abdomen globoso, moderada hepatomegalia. Acortamiento de la extremidad superior derecha, ausencia de antebrazo, mano zamba en flexión forzada y pulgar pediculado. El resto sin otras anomalías.

Discusión

Los factores de transcripción de T-Box tienen un papel importante en el desarrollo del embrión, incluyendo patrones de especificación tisular y morfogénesis; la deficiencia funcional de TBX5 afecta el desarrollo cardíaco y de la extremidad superior durante las semanas quinta y séptima de la gestación, etapa en que también se lleva a cabo el crecimiento facial, pudiendo influir al romper la interacción ADN-proteína.

Los pacientes con síndrome Holt-Oram tienen, además de alteración esquelética y cardíaca, cierta fa-



Figura 1. Acortamiento de antebrazo por hipoplasia radial y cubital, mano zamba



Figura 2. Frente prominente, cara asimétrica por microsomía hemifacial, nariz gruesa



Figura 3. Orejas en inserción baja con rotación posterior, filtrum plano, micrognatia

cies peculiar; anteriormente solo se había indicado hipertelorismo, pero en años recientes se incrementaron los informes sobre dismorfismo: Kantaputra describió hallazgos de abombamiento frontal, nariz hipoplásica con puente deprimido y alas nasales anchas.⁶ Allanson estudió detalladamente la apariencia de los pacientes mediante el análisis de 25 casos previos; registró facies cuadriforme con mentón pequeño, frente alta y prominente, estrechamiento en sienes, nariz de apariencia alargada con base ancha y columnela corta.⁷ Lichiardopol añadió los datos de cara triangular y fisuras palpebrales de orientación angulada.⁸

El informe de este caso inusual con importantes anomalías faciales confirma la afección de la cara y permite delinear las posibilidades dismórficas del síndrome de diversidad fenotípica en los sujetos afectados.

Referencias

1. Calderón J. Genetic and congenital heart defects. *Arch Cardiol Mex* 2007;77(Supl 4):58-62. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/archi/ac-2007/acs074k.pdf>
2. Shastri N. Picture of the month. Holt-Oram syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(7):711. Disponible en <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/reprint/161/7/711>
3. McDermott DA, Bressan MC, He J, Lee JS, Aftimos S, Brueckner M, et al. TBX5 genetic testing validates strict clinical criteria for Holt-Oram syndrome. *Pediatr Res* 2005;58(5):981-986.
4. Holt M, Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J* 1960;22:236. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1017650/pdf/brheartj00367-0084.pdf>
5. Huang T. Current advances in Holt-Oram syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2002;14(6):691-695.
6. 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(3):301-306.
7. Allanson JE, Newbury-Ecob RA. Holt-Oram syndrome: is there a "face"? *Am J Med Genet A* 2003;118A(4):314-318.
8. Lichiardopol C, Militaru C, Popescu B, Hila G, Mixich F. Holt-Oram syndrome. *Rom J Morphol Embryol* 2007;48(1):67-70. Disponible en http://www.rjme.ro/RJME/resources/files/4801070_67070.pdf

Aviña-Fierro JA et al.
Anomalías faciales
en Holt-Oram