

Síndrome de Holt-Oram

A. CANABAL BERLANGA, S. SÁEZ NOGUERO, C. MARTÍN PARRA, D. CABESTRERO ALONSO,
T. ÁLVAREZ PÉREZ y A. ROBAS GÓMEZ

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Provincial de la Misericordia. Toledo.

Presentamos el caso de una mujer de 28 años, diagnosticada de prolapso de la válvula mitral con insuficiencia mitral moderada que ingresó en la unidad para monitorización del ritmo cardíaco al presentar arritmias ventriculares con el hallazgo de QTc prolongado sin causa conocida. Durante su ingreso mostró, sin embargo, predominancia de la bradicardia sinusal, marcapasos errante y en ocasiones taquicardias supraventriculares. La observación de los trastornos del ritmo, las malformaciones esqueléticas, similares a las presentes en un familiar directo y el diagnóstico de cardiopatía estructural nos hizo pensar en la presencia de un síndrome mendeliano que englobara estos hallazgos. Esto facilitó el diagnóstico del síndrome de Holt-Oram.

PALABRAS CLAVE: *síndrome de Holt-Oram, anomalías congénitas, arritmias cardíacas.*

HOLT-ORAM SYNDROME

Holt-Oram syndrome is an autosomal dominant disease due to a genetic mutation at chromosome 12q. It is characterized by malformations of the upper extremities and congenital heart disease, which may be familial or present in an isolated individual. Malformation of the upper extremities range from the scarcely noticeable, such as hypoplasia of a *finger/digital* hypoplasia to severe hypoplasia or lack of arms. The most common cardiac abnormality is atrial septal defect although other structural alterations have been described, as well as different types

of arrhythmias, especially atrioventricular conduction abnormalities for which electrostimulation with a permanent pacemaker is sometimes required.

We present the case of a 28-year-old woman, diagnosed with mitral valve prolapse and moderate mitral insufficiency. On presentig ventricular arrhythmia with prolonged QTc with no known cause, she was admitted to the intensive care unit for cardiac rhythm monitoring. While in hospital, however, she showed predominance of sinus bradycardia, erratic pacemaker and occasional supraventricular tachycardias. The observation of rhythmic alterations, skeletal malformations, similar to those of a *direct* relative and the diagnosis of structural heart disease led to the suspicion of a Mendelian syndrome which would include these findings. These observations lead to the diagnosis of Holt-Oram syndrome.

KEY WORDS: *Holt-Oram syndrome, congenital anomalies, cardiac arrhythmia.*

(Med Intensiva 2000; 24: 418-420)

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Holt-Oram es una anomalía autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de malformaciones de extremidades superiores y cardiopatía congénita^{1,2}, siendo su diagnóstico clínico. Puede ser una forma aislada o presentarse de forma familiar, siendo en la primera las malformaciones más llamativas³ con un grado de penetrancia diferente en cuanto a las manifestaciones, que van desde la hipoplasia de algún dedo de la mano o implante proximal del pulgar hasta la agenesia completa de los miembros superiores. Desde el punto de vista cardíaco la malformación más frecuente es la

Correspondencia: Dr. A. Canabal.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Provincial de la Misericordia.
Cerro de San Servando, s/n. 45006 Toledo.

Manuscrito aceptado el 6-X-2000.

comunicación auricular CIA, aunque se describe en la bibliografía con carácter excepcional la posibilidad de comunicación interventricular (CIV), prolapso de la válvula mitral, hemicordio izquierdo hipoplásico, miocardiopatía dilatada y arritmias de diverso tipo^{1,3,4}.

Presentamos el caso de una mujer de 28 años que ingresó en la unidad para monitorización por presentar extrasistolia ventricular compleja y frecuente que había acudido al hospital por otro motivo y que estaba diagnosticada de prolapso de válvula mitral.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Se trata de una mujer de 28 años. Diagnosticada por su cardiólogo desde hacía 3 años de prolapso de valva anterior mitral con insuficiencia mitral moderada-severa y FEVI normal. Entre otros antecedentes destacaban: sindactilia intervenida en varias ocasiones (fig. 1); acné, por lo que estaba tomando anovulatorios en los últimos 3 meses; alergia a la tetraciclina; ingresada por neumonía cuando tenía 7 años. Su madre estaba diagnosticada de CIA con arritmias supraventriculares e hipoplasia severa bilateral de húmero-radio y sindactilia.

Acudió a urgencias por un cuadro de dolor abdominal localizado en fosa ilíaca izquierda, inicialmente tipo cólico y después continuo, con discreta irradiación a hipocondrio izquierdo que no se acompañaba de alteraciones en el ritmo intestinal y urinario y parecía mejorar con el decúbito. Cedió durante su estancia en urgencias sin tratamiento específico, no presentando recidiva posterior. Fue valorada desde el punto de vista médico y quirúrgico no objetivando patología abdominal urgente. En el ECG de urgencias mostraba bradicardia con QTc discretamente prolongado 478 ms, arritmia respiratoria y extrasistolia ventricular frecuente (15-20 ESV/min), polimórfica y en ocasiones acoplada en forma de bigeminismo. Se solicitó ingreso para monitorización. En el momento de su ingreso tenía una tensión arterial sistémica 100/63 mmHg, frecuencia cardíaca de 45 lpm. Consciente, orientada, hidratada, nutrida, bien perfundida, asintomática. Exploración neurológica normal. Auscultación pulmonar normal, cora-

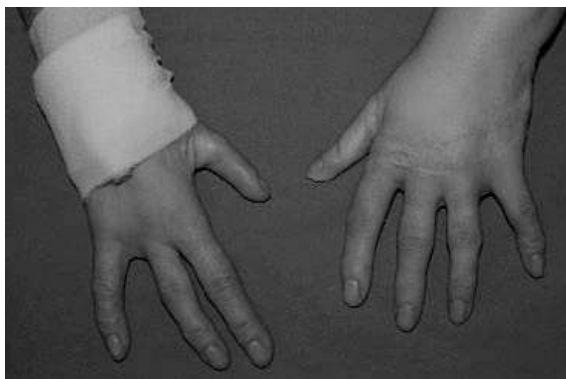


Fig. 1. Detalle de la sindactilia intervenida en varias ocasiones.

zón arrítmico a 45 lpm con soplo holosistólico III/VI en BEI irradiado a axila. Abdomen blando de-presible sin alteraciones. Extremidades superiores con sindactilia intervenida, hipogenesia en radio MSI. En el ECG realizado en la unidad se objetivó: marcapasos errante a 50 lpm, bloqueo AV de 1° con PR de 24 ms, QTc 478 ms, sin alteraciones en la repolarización, extrasistolia ventricular frecuente. Se realizó una ecocardiograma que mostró: LVIDd 51 mm, LVIDs 30 mm, IVSs 8 mm, LVPWd 9 mm, AI 38 mm, Ao root diam 21 mm, EF Teichholz 66%, D3 80%, válvula mitral con engrosamiento de valva anterior en su cuerpo y borde libre con prolapso de la misma, insuficiencia mitral grado III. En la analítica destacaban: glucosa, urea, amilasa, CK, sodio, potasio, calcio, magnesio, función renal, enzimas hepáticas y colesterol, normales. Sistemático de sangre y estudio de coagulación normales. Sistemático de orina, normal. Las radiografías de tórax y abdomen simple PA fueron normales.

Ante la complejidad y variedad de los trastornos del ritmo, se decidió una actitud conservadora sin comenzar un tratamiento antiarrítmico si no era absolutamente necesario. Mostró, sin medicación, una tendencia a la normalización del QTc, desaparición de las arritmias ventriculares acopladas, aunque persistía la extrasistolia ventricular, en ocasiones frecuente. Sin embargo, llamaba la atención la predominancia de bradicardia (fig. 2), llegando por la noche a 40 lpm con ritmo compatible con marcapasos errante y bradicardia sinusal que alternaba ocasionalmente con taquicardias supraventriculares. En ningún momento se ha objetivado repercusión clínica de las arritmias, y en una ocasión relató un episodio de mareo de segundos de duración con giro de objetos estando monitorizada, que no se correspondió con ningún hallazgo; sólo había presentado otro mareo similar con anterioridad, pero sin coincidir con dolor abdominal u otros síntomas asociados. Dicho mareo se trató con sulpiride sin recidiva del cuadro y al tener malformaciones en MMSS se hizo una RNM de fosa posterior para descartar malfor-

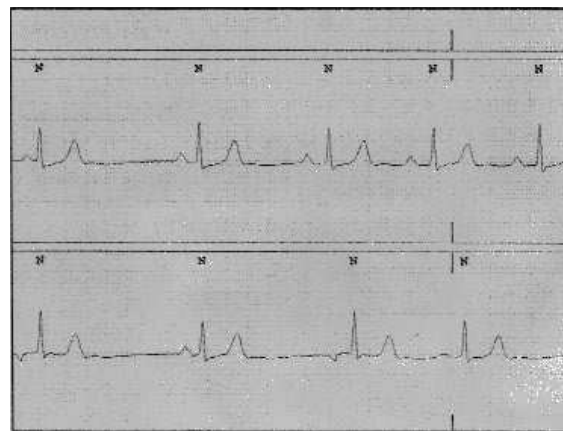


Fig. 2. Tira de ritmo. Marcapasos errante con frecuencias entre 40 y 50 lpm.

mación o alteración estructural asociada, siendo esta exploración normal.

Tras 72 horas de monitorización sin afectación clínica, fue dada de alta a la planta de cardiología para proseguir el estudio.

COMENTARIO

El síndrome de Holt-Oram es una anomalía autosómica dominante que se caracteriza por la presencia de malformaciones de extremidades superiores y cardiopatía congénita^{1,2}. Puede ser una forma aislada o presentarse de forma familiar. El sustrato genético subyacente es una mutación en un gen del cromosoma 12q2⁵. Las malformaciones en miembros superiores más frecuentes son hipoplasia de dedos, clinodactilia, braquidactilia, sindactilia, hipoplasia o incluso agenesia de radio, húmero o ambos⁴. Otras menos frecuentes son hipoplasia de la clavícula y pectoral mayor^{1,3}, anomalías en los dermatoglifos, pecho excavado, hipoplasia de arterias periféricas⁴, así como también se han descrito defectos de refracción ocular³. Desde el punto de vista cardíaco la malformación más frecuente es la comunicación auricular CIA, aunque se describen de forma excepcional en la bibliografía la posibilidad de comunicación interventricular (CIV), prolapso de la válvula mitral, hemicordio izquierdo hipoplásico, miocardiopatía dilatada y arritmias de diverso tipo^{1,3,4}. Entre los trastornos del ritmo cardíaco destaca el trastorno de conducción con afectación principal del nodo AV, especialmente en los que tienen afectación estructural cardíaca^{2,3,6}, predominando el defecto septal⁷. Son menos frecuentes el paro sinusal⁸, disfunción del nodo sinusal⁹, marcapasos errante, bradicardia sinusal, fibrilación auricular, bloqueo de rama y hay un caso descrito de WPW⁴, pudiendo precisar electroestimulación con marcapasos definitivo en alguna ocasión².

En nuestro caso se trataba de una mujer de 28 años, diagnosticada de prolapso de la válvula mitral con insuficiencia mitral grado III que acudió al hospital por un episodio de dolor abdominal inespecífico autolimitado. Entre los antecedentes destacaba sindactilia que se había intervenido en numerosas ocasiones durante la infancia. Ingresó en la unidad para monitorización al observar extrasistolia ventricular frecuente y acoplada, así como un QTc discretamente prolongado. Nuestra enferma mostró, sin tratamiento antiarrítmico, desaparición de las arritmias ventriculares acopladas, aunque persistía la ex-

trasistolia ventricular frecuente, normalizó el QTc y de forma aislada presentó rachas de taquicardia supraventricular a 130 lpm bien tolerada. No obstante, predominaba la bradicardia, llegando por la noche a 40 lpm con ritmo compatible con marcapasos errante. Mientras estuvo monitorizada, en ningún momento tuvo repercusión clínica de las arritmias, y en una ocasión relató un episodio de mareo, de segundos de duración, con giro de objetos, que no se correspondió con ningún hallazgo. Creemos que en el momento actual no existen argumentos sólidos para indicar el implante de marcapasos definitivo y sugerimos posteriores controles, ya que existe la posibilidad en su evolución, de que esté indicado.

Es importante conocer esta alteración genética, pues los casos de prolapso mitral, CIA y afectación del ritmo cardíaco en personas jóvenes sin explicación clara no son infrecuentes, pudiendo corresponder o no a este trastorno, que puede presentar las malformaciones esqueléticas poco llamativas o inapreciables. Su detección conlleva implícito el consejo genético y el estudio de los familiares directos.

BIBLIOGRAFÍA

- Holt M, Oram S. Familial heart disease with skeletal malformations. *Br Heart J* 1960; 22: 236-242.
- Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, Weissman B, Poznanski AK, Traill TA et al. The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram Syndrome (heart-hand syndrome). *N Engl J Med* 1994; 330: 885-891.
- Newbury-Ecob RA, Leanage R, Raeburn JA, Young ID. Holt-Oram syndrome: a clinical genetic study. *J Med Genet* 1996; 33: 300-307.
- Shono S, Higa K, Kumano K, Dan K. Holt-Oram syndrome. *Br J Anaesth* 1998; 80: 856-857.
- 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.
- Sietten LJ, Pierpont ME. Variation in severity of cardiac disease in Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 65: 128-132.
- Gall JR, Stern AM, Cohen MM, Adams MS, Davidson RT. Holt-Oram syndrome: clinical and genetic study of a large family. *Am J Hum Genet* 1966; 18: 187.
- Tucker KJ, Murphy J, Conti JB, Curtis AB. Syncope and sinus arrest associated with the upper limb-cardiovascular (Holt-Oram) syndrome. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1.678-1.680.
- Monferrer Guardiola J, Sieso Ibáñez E, González Hernández E, Enrique Miranda F, Bertumeu Blanch F, Boix Ruiz JH. Síndrome de Holt-Oram: estudio de la función sinusal. *Med Intensiva* 1995; 19: 269-272.