

## Síndrome de Holt Oram. Descripción de una familia afectada sin mutación del gen *TBX5* ni manifestaciones en un probable transmisor

### Holt-Oram Syndrome: Family Affected Without *TBX5* Mutation and Without Phenotype Manifestations in a Probable Mutation Carrier

Sra. Editora:

El síndrome de Holt-Oram (SHO) asocia anomalías esqueléticas de las extremidades superiores con alteraciones cardiovasculares. Para realizar el diagnóstico de SHO deben estar presentes las alteraciones esqueléticas características y posteriormente se demostrará la afección cardíaca, en el mismo individuo o en sus progenitores, mostrando la evidencia de su transmisión genética<sup>1</sup>.

Se describen anomalías esqueléticas en las extremidades superiores del 100% de los afectados, con mayor frecuencia de los pulgares. El aparato cardiovascular se encuentra afectado en el 75% de los diagnosticados, lo más característico es la comunicación interauricular. Es conocida la ausencia de correlación entre la gravedad de las lesiones óseas y cardíacas, así como lo heterogéneo en los familiares afectados.

En 1997 fue descubierto el gen causal, *TBX5* en el cromosoma 12. La transmisión es autosómica dominante con un 100% de penetrancia. La localización y el tipo de mutación en *TBX5* no son predictores de la expresividad fenotípica. La probabilidad de encontrar la mutación en el gen *TBX5* es del 74% en los pacientes que cumplen los criterios clínicos de SHO<sup>2</sup>.

El caso clínico que presentamos es una mujer de 14 años diagnosticada de una comunicación interauricular tipo *ostium secundum*, junto con dedos pulgares hipoplásicos (fig. 1). Un tío (materno) tiene similar malformación de pulgares. El estudio cardiológico de todos los candidatos a heredar la mutación (fig. 2), consistente en ecocardiograma Doppler y electrocardiograma, no encontró anomalías. A la madre, al considerarla probable transmisora del trastorno genético y sin repercusión ósea ni cardíaca, se le ha realizado radiografía de manos, que descarta la existencia de malformación ósea subclínica.

Obtenido el consentimiento informado, se ha extraído y purificado el ADN genómico de la paciente y, tras amplificación específica mediante PCR de todos los exones y regiones intrónicas flanqueantes del gen *TBX5*, se ha procedido a la secuenciación directa en doble cadena de todos los fragmentos de PCR purificados. No se ha encontrado ninguna variación en la secuencia nucleotídica que permita confirmar molecularmente el SHO.

Borozdin et al. en 2006 detectaron delección de uno o varios exones, o incluso del gen *TBX5* completo en cerca de un 2% de



Figura 1. Pulgar hipoplásico. Desproporción de la falange distal.

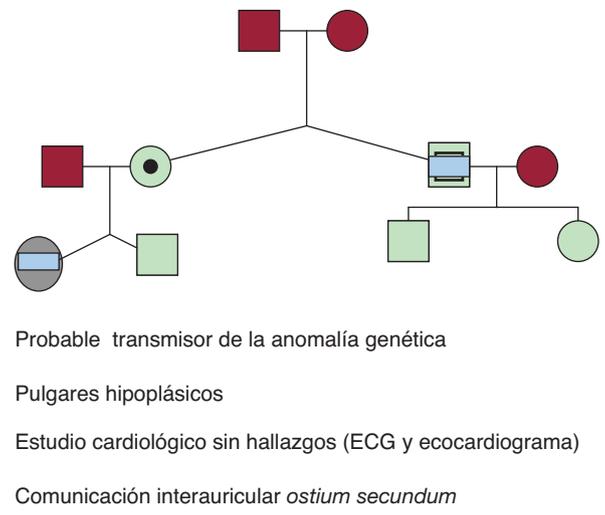


Figura 2. Genograma familiar. La madre de la paciente es probable portadora de la anomalía genética sin manifestaciones fenotípicas en pulgares, ni radiológicas subclínicas en huesos del carpo.

individuos con SHO que no presentaban mutaciones identificadas mediante secuenciación<sup>3</sup>. El estudio de esta familia se ha completado mediante la realización de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) con el kit P180-B1 (MRC-Holland, Amsterdam, Países Bajos) y se han descartado también duplicaciones y/o delecciones en los 10 exones del gen *TBX5* y se ha comprobado la existencia de dos copias de este.

La mutación de *novi* o el mosaicismo se descarta al tener un antecedente familiar de primer grado afecto de la alteración ósea característica. La ausencia de otras alteraciones (sordera, anemia, renales, etc.) elimina otros síndromes (Okimoto y acrorrenocular), habitualmente debidos a mutación de *SALL4*. Dentro de las alteraciones relacionadas con el gen *SALL4*, se ha descrito excepcionalmente una presentación de SHO clásica<sup>4</sup>. La baja prevalencia de estas malformaciones hace excepcional una coincidencia accidental. Consideramos a la familia afectada por un SHO, del 25% en las que no se detecta la anomalía genética clásica.

Destacamos dos aspectos clínicos relevantes respecto a lo descrito por la literatura: la afección ósea es similar en los pacientes afectados y la probable transmisora (madre de la paciente) no presenta manifestaciones óseas ni cardíacas, lo cual es excepcional en las familias reportadas.

En las anomalías del gen *SALL4* está descrita la penetrancia no total, miembros de dos familias con mutación identificada y sin afección clínica. Esta penetrancia no total no se ha descrito en el SHO asociado al *TBX5* ni en familias con SHO clínico.

Agradecimientos al Instituto de Salud Carlos III por el contrato de Técnico Superior de Apoyo a la Investigación concedido.

Nekane Murga-Eizagaechearria<sup>a,\*</sup>, María García-Barcina<sup>b</sup> y Esther Sarasola Diez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Hospital de Basurto, Osakidetza, Bilbao, Vizcaya, España

<sup>b</sup>Unidad de Genética, Hospital de Basurto, Osakidetza, Bilbao, Vizcaya, España

\* Autor para correspondencia:  
Correo electrónico: nmurga@telefonica.net  
(N. Murga-Eizagaechearria).

On-line el 12 de julio de 2011

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Basson CT, Cowley GA, Traill TA, Soloman S, Seidman JG, Sedman CE. The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome). *N Engl J Med.* 1994;330:885-91.
2. Brassington AM, Sung S, Toydemir R, Le T, Roeder A, Rutherford A. Expressivity of Holt-Oram syndrome is not predicted by *TBX5* genotype. *Am J Hum Genet.* 2003;73:74-85.
3. Borozdin W, Bravo Ferrer Acosta AM, Bamshad MJ, Botzenhart EM, Froster UG, Lemke J, et al. Expanding the spectrum of *TBX5* mutations in Holt-Oram Syndrome: detection of two intragenic deletions by quantitative real time PCR, and report of eight novel point mutations. *Hum Mutat.* 2006;27:975-6.
4. Kohlhasse J, Chitayat D, Kotzot D, Ceylaner S, Froster UG, Fuchs S. *SALL4* mutations in Okhiro syndrome (Duane-radial ray syndrome), acro-renal-ocular syndrome, and related disorders. *Hum Mutat.* 2005;26:176-83.

doi:10.1016/j.recesp.2011.02.016

### Fibrilación ventricular recurrente y elevación del segmento ST en precordiales derechas por oclusión aguda de la arteria conal

#### Recurrent Ventricular Fibrillation and ST Segment Elevation in the Right Precordial Leads Due to Acute Occlusion of the Conus Branch

##### Sra. Editora:

Presentamos el caso de un varón de 79 años, diagnosticado de hipertensión arterial y hepatopatía crónica por virus de la hepatitis C. Se lo remitió a cirugía cardíaca para reparación valvular por insuficiencia mitral severa secundaria a prolapso de P2 y P3 por rotura espontánea de cuerdas tendinosas. El ventrículo izquierdo (VI) y las arterias coronarias eran normales.

Se realizó reconstrucción valvular mitral con anillo de Carpentier-Edwards Physion n.º 28 e implante de dos cuerdas de GoreTex a P2 y P3, sin complicaciones intraoperatorias. A su llegada a la unidad de cuidados postoperatorios, sufrió varios episodios de fibrilación ventricular, se inició reanimación cardiopulmonar avanzada con múltiples desfibrilaciones eléctricas y se estabilizó tras la administración de amiodarona. En la analítica urgente, no se objetivaban alteraciones iónicas, y en el electrocardiograma aparecía elevación convexa del segmento ST de V1 a V3 (fig. 1), no descrito previamente. Se realizó coronariografía urgente, que mostró una oclusión completa de la arteria conal de la coronaria derecha (CD), no presente en la coronariografía prequirúrgica (figs. 2A y B), con árbol coronario

izquierdo normal. Tras comentar las imágenes con el equipo quirúrgico, se concluyó que la oclusión aguda se debía a un punto de sutura realizado para fijar el cable de marcapasos epicárdico. El manejo terapéutico fue angioplastia con balón, con recuperación del flujo y buen resultado angiográfico final (fig. 2C).

La primera arteria que se origina de la CD es la arteria conal o del cono pulmonar, la cual en un 30-50% de los casos tiene un origen independiente<sup>1</sup>. Se encarga de irrigar el tronco de la arteria pulmonar, el tracto de salida del ventrículo derecho (VD) y, en caso de gran desarrollo, puede alcanzar la pared libre del VD. Por esta causa, la oclusión aguda de la arteria conal de la CD, bien por vasospasmo (lo más frecuente), enfermedad arteriosclerótica u otras causas, como la lesión accidental durante una intervención quirúrgica en la zona del infundíbulo pulmonar, dará lugar a isquemia miocárdica en esos territorios, con dos hechos fundamentales. El primero es la presencia de elevación del ST en precordiales derechas, también descrita en la isquemia aislada del VD. Geft et al<sup>2</sup> concluyeron, tras inducir isquemia en modelos animales de experimentación, que la afección aislada del VD sin afección del VI da lugar al desplazamiento de las fuerzas eléctricas isquémicas hacia la derecha y, por lo tanto, a la elevación del segmento ST en esas derivaciones, mientras que cuando hay afección del VI, generalmente de los segmentos inferoposteriores, predominan las fuerzas izquierdas y se da lugar a la elevación en las derivaciones de extremidades inferiores y descenso del ST en las derivaciones precordiales derechas. En segundo lugar hay mayor predisposición a sufrir taquicardia ventricular polimorfa y/o fibrilación ventricular. También en modelos animales, se ha comprobado que la isquemia en el tracto de salida del VD induce

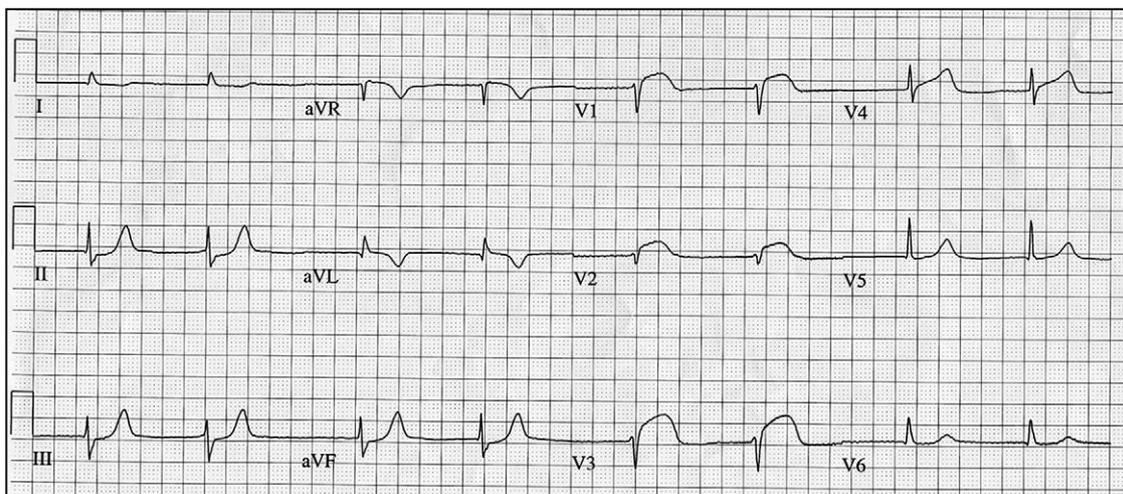


Figura 1. Elevación convexa del ST en precordiales derechas.