

Síndrome de Holt-Oram

Este documento se basará en la **descripción realizada por Ashley F. Krauser, Subitchan Ponnarasu y Mark P. Schury*** que se desempeñan en la Facultad de Medicina y hospitales de Ramaiah, Bangalore, India y McLaren Oakland de las comunidades de Pontiac y el condado de Oakland, en Michigan, EEUU.

Comenzando con los aspectos generales que hacen a la caracterización de este raro síndrome, los autores expresaron que **el de Holt-Oram, también conocido como síndrome mano-corazón, es un trastorno autosómico dominante caracterizado por anomalías en las extremidades superiores asociadas a cardiopatías congénitas***.

Descrito por primera vez **en 1960 por Holt y Oram**, el síndrome se identificó al observarse **anomalías en los pulgares y defectos del tabique interauricular (CIA) en miembros de una familia a lo largo de cuatro generaciones**.

Desde entonces, la identificación de más casos y los avances tecnológicos han permitido una mayor comprensión de esta entidad.

Sin embargo, aún existe una proporción significativa de personas que nacen con este trastorno tanto en países industrializados como en vías de desarrollo.

:

En relación a la **etiología**, se ha descrito una **mutación heterocigota en el gen TBX5 del cromosoma 12q24.1** como causa del síndrome de Holt-Oram.

Este gen **codifica el factor de transcripción T-box5**, que regula la expresión de otros genes durante el desarrollo del corazón y las extremidades.

En concreto, el gen desempeña un **papel importante en la septación cardíaca y el desarrollo óseo del brazo y la mano**.

Más del 85 % de las personas diagnosticadas con el síndrome de Holt-Oram presentan la **mutación en el gen TBX5**.

Esta afección es un **trastorno autosómico dominante**, por lo que una copia de la mutación en cada célula dará lugar al desarrollo del cuadro.

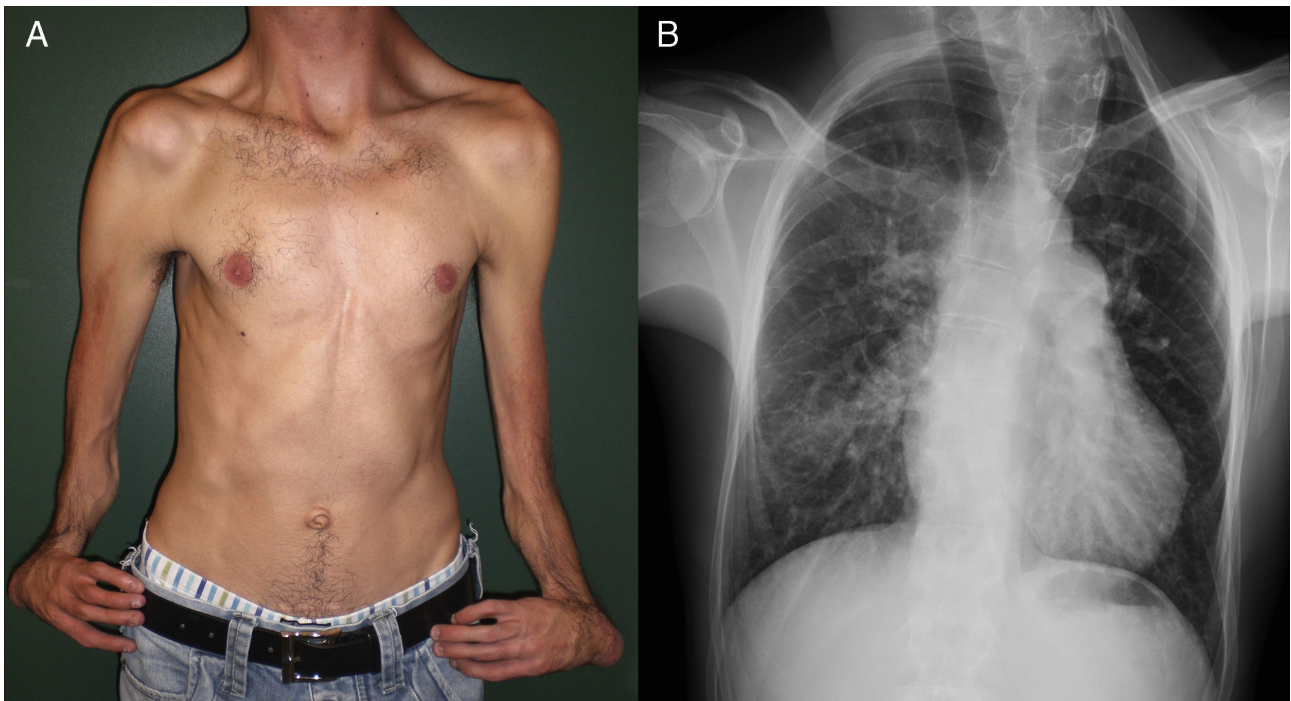
Para un progenitor afectado, esto significa que tiene un **50 % de probabilidades de transmitir la mutación a su descendencia**.

Sin embargo, la mayoría de los casos del síndrome de Holt-Oram son **esporádicos y se producen por una mutación de novo**.

Existe **penetrancia completa** para las anomalías de las extremidades superiores y penetrancia del 75 % para los defectos cardíacos.

El espectro fenotípico es amplio debido a la expresividad variable del gen, lo que dificulta la predicción de las características de malformación en la descendencia.

Sin embargo, si el gen se hereda de forma **autosómica** en lugar de por mutación *de novo* , la descendencia a menudo manifestará una mayor gravedad en las deformidades cardíacas y de las extremidades.



Se estima que **la incidencia del síndrome de Holt-Oram es de 1 caso por cada 100 000 personas**, sin predilección por sexo, (por ejemplo en Hungría), pero se han descrito varios casos en todo el mundo.

Además, **no se ha identificado una mayor prevalencia en ninguna raza, etnia o ubicación geográfica específica.**

Es un trastorno hereditario con un **patrón autosómico dominante.**

Al parecer, existen **mutaciones en el gen TBX5**, que es el factor de transcripción responsable del desarrollo de las extremidades superiores y el corazón.

Debe existir una alta sospecha de la presencia del síndrome de Holt-Oram en individuos que presenten **antecedentes familiares y/o las siguientes malformaciones:**

- Malformación de las extremidades superiores
- Malformación cardíaca congénita
- Enfermedad de conducción cardíaca
- Antecedentes familiares de un pariente con defectos cardíacos congénitos

Las malformaciones de las extremidades superiores pueden afectar a los **huesos del carpo, la eminencia tenar y el radio.**

Estas anomalías pueden ser **unilaterales o bilaterales, simétricas o asimétricas.**

La mayoría de los casos **son unilaterales y afectan al lado izquierdo.**

Puede observarse **fusión o desarrollo anómalo de los huesos del carpo.**

El **pulgar** puede estar completamente **ausente, muy poco desarrollado o ser trifalángico.**

El radio puede presentar **aplasia o hipoplasia**, así como **pronación y supinación anormales del antebrazo.**

También puede presentarse **focomelia.**

Las malformaciones cardíacas congénitas están presentes en el **75 % de los afectados**, siendo las más comunes la **comunicación interauricular tipo ostium secundum (CIA)** y la **comunicación interventricular (CIV).**

Los defectos septales pueden ser leves o más graves y provocar otros problemas como **hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva o endocarditis infecciosa.**

Las personas con síndrome de Holt-Oram también presentan un **mayor riesgo de sufrir anomalías en la conducción cardíaca.**

Estas pueden manifestarse al nacer como **bradicardia sinusal o bloqueo auriculoventricular de primer grado y progresar hasta un bloqueo cardíaco completo sin previo aviso.**

También se observan **arritmias, como la fibrilación auricular.**

El **diagnóstico prenatal** está basado en el **análisis de ADN procedente del feto** obtenido mediante amniocentesis y **biopsia de vellosidades coriónicas**, y pueden ser útiles para confirmar los hallazgos de la ecografía y de la ecocardiografía en familias con una mutación SHO conocida.

Tanto las **características físicas como los antecedentes familiares** pueden ayudar a establecer el diagnóstico del síndrome de Holt-Oram.

En concreto, los **antecedentes familiares de malformaciones cardíacas congénitas** justifican una investigación más exhaustiva mediante **electrocardiograma y ecocardiograma.**

Además, las **radiografías de las extremidades superiores** pueden revelar diversas anomalías.

Por último, se debe considerar la **realización de pruebas genéticas para detectar mutaciones en el gen TBX5.**

Además de utilizar **características físicas** para ayudar en el diagnóstico, la ausencia de ciertas características dificulta el diagnóstico: región de la cabeza y la cara, ojos, malformaciones del oído o pérdida de audición, riñones, vértebras, extremidades inferiores o ano.

El **tratamiento del síndrome de Holt-Oram** es individualizado y se basa en los síntomas específicos.

En algunos casos, intervienen varios profesionales, como **pediatras, cardiólogos, cirujanos cardiovasculares y ortopedistas.**

Los **medicamentos** a considerar lo son según los defectos cardíacos específicos.

Por ejemplo, si hay **insuficiencia cardíaca congestiva**, pueden ser necesarios **diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas beta-adrenérgicos y glucósidos cardíacos.**

El seguimiento es fundamental y debe incluir un **electrocardiograma anual.**

Si un paciente presenta una anomalía de la conducción, se debe considerar un **monitor Holter anual.**

Finalmente, los pacientes con defectos septales deben someterse a un **ecocardiograma cada uno a cinco años**.

Las anomalías de las extremidades superiores pueden requerir **cirugía correctiva o reconstructiva, además de fisioterapia y terapia ocupacional**.

Quienes presentan malformaciones cardíacas pueden requerir **medicamentos, un marcapasos artificial o corrección quirúrgica**.

Por último, se deben abordar los **aspectos psicosociales** para que el individuo pueda alcanzar su máximo potencial y disfrutar de una calidad de vida satisfactoria.

Durante los procedimientos quirúrgicos, debe considerarse la **profilaxis para evitar complicaciones como la endocarditis y la pericarditis bacterianas infecciosas**.

Esto incluye procedimientos sencillos, como **extracciones dentales, o procedimientos más complejos, como la reparación quirúrgica de defectos septales**.

Por último, las personas con síndrome de Holt-Oram son más susceptibles a las **infecciones respiratorias** y, por lo tanto, deben ser monitorizadas de cerca; se debe considerar la **administración de antibióticos ante la menor sospecha**.

Las siguientes enfermedades o afecciones pueden **confundirse con el síndrome de Holt-Oram** y deben descartarse:

- Síndrome de trombocitopenia con ausencia de radio
- Exposición a teratógenos (talidomida, valproato)
- Síndrome corazón-mano tipo II
- Síndrome corazón-mano tipo III
- Síndrome del rayo radial de Duane
- Síndrome cubital-mamario
- Braquidactilia de pulgar largo

La esperanza de vida en el síndrome de Holt-Oram varía entre los individuos afectados y depende principalmente de la gravedad del defecto cardíaco congénito.

Sin embargo, los pacientes con cortocircuitos intracardíacos hemodinámicamente significativos requieren tratamiento; de lo contrario, **podrían desarrollar el síndrome de Eisenmenger más adelante.**

Se debe consultar a un cardiólogo para determinar la necesidad de **anticoagulación, antiarrítmicos, cirugía y profilaxis antibiótica para la endocarditis bacteriana.**

Otras consultas posibles incluyen las de médico de cabecera, ortopedista, terapeuta ocupacional,

fisioterapeuta, psiquiatra, psicólogo, radiólogo, farmacéutico y nutricionista.

Todos los pacientes y sus familiares deben recibir **asesoramiento genético** de un médico especialista.

Es fundamental que el paciente y su familia sepan que el síndrome de Holt-Oram es un **trastorno autosómico dominante y que una persona afectada tiene un 50 % de probabilidades de tener descendencia con este trastorno.**

Asimismo, es importante aclarar que la gravedad de la enfermedad en uno de los padres no necesariamente indica la posible gravedad en los hijos del paciente.

En síntesis, el síndrome de Holt-Oram, también conocido como **síndrome corazón-mano**, es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por **anomalías en las extremidades superiores asociadas a lesiones cardíacas congénitas.**

Todos los pacientes y sus familiares deben recibir asesoramiento genético de un médico especialista cualificado.

Las personas con síndrome de Holt-Oram también tienen un **mayor riesgo de sufrir anomalías en la conducción cardíaca.**

Estas pueden manifestarse al nacer como **bradicardia sinusal o bloqueo auriculoventricular**

de primer grado y progresar hasta un bloqueo cardíaco completo sin previo aviso.

También se observan **arritmias, como la fibrilación auricular.**

La **esperanza de vida** en el síndrome de Holt-Oram varía entre los individuos afectados y depende principalmente de la gravedad del defecto cardíaco congénito.

El **tratamiento** debe ser individualizado y basarse en los síntomas específicos.

En algunos casos, intervienen varios profesionales, como pediatras, cardiólogos, enfermeros especializados, cirujanos y ortopedistas.

Los medicamentos que se deben considerar dependen de los defectos cardíacos específicos.

Por ejemplo, si hay insuficiencia cardíaca congestiva, pueden ser necesarios diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas beta-adrenérgicos y glucósidos cardíacos.

La vigilancia es fundamental y debe incluir un **electrocardiograma anual.**

Si un paciente presenta una anomalía de la conducción, se debe **considerar un monitor Holter anual.**

Finalmente, los **pacientes con defectos septales deben someterse a un ecocardiograma cada uno a cinco años.**

El **pronóstico** de estos pacientes depende de la gravedad y el número de defectos.

Si el defecto cardíaco no se trata, puede derivar en el **síndrome de Eisenmenger.**

* Krauser AF, Ponnarasu S, Schury MP. Síndrome de Holt-Oram. [Actualizado el 14 de agosto de 2023]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; enero de 2026-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513339/>