

11251
4



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

SINDROME DE HOLT ORAM: UNA ENTIDAD PLEOMORFICA.
EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

T E S I S
Q U E P R E S E N T A :
DRA. TANNYA ~~TR~~ DIAZ ALBORES
P A R A O B T E N E R E L T I T U L O D E
E S P E C I A L I S T A E N C A R D I O L O G I A P E D I A T R I C A

México, D.F.

Octubre 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

SINDROME DE HOLT ORAM: UNA ENTIDAD PLEOMORFICA.
EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

TESIS

QUE PRESENTA:

DRA. TANNYA I. DIAZ ALBORES

PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA PEDIATRICA

Dr. Tanny Israel Díaz Albores

Autor de Tesis

Residente de 2º año de Cardiología Pediátrica

Dr. Alfonso Buena Hernández

Jefe de Servicio de Cardiología Pediátrica

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Aesor de Tesis

Dr. José Fernando Guadalupe Boo

Jefe de Enseñanza e Investigación

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Enseñanza e Investigación

SUBDIVISION
DE ESTUDIOS DE
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



Dirección de
Enseñanza

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"
Juan Badiana núm. 1 Col. Sección XVI Del Itapam
CP 14080.
México D.F., Octubre 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico cualquier contenido de mi trabajo académico.

NOMBRE: Díaz Albores

Tannya Isabel

FECHA: 05.10.2003

FIRMA: 

DEDICATORIA:

A mi madre, a quien le debo todo lo que soy.

A mis padres, por haberme dado la vida, y por su eterno apoyo incondicional, sabiendo que la satisfacción de ésta meta cumplida la comparto con ustedes por siempre.

A mi esposo Omar, sabiendo que jamás encontraré la forma de agradecer tu constante apoyo y confianza, solo espero que comprendas que mis ideales, esfuerzos y logros han sido también tuyos e inspirados en ti.

A mi hermana Patricia, por las travesuras, risas, sueños, alegrías y tristezas que hemos vivido juntas.

A todos ustedes, gracias.

Tannya

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

	Pág.
Antecedentes.....	4
Planteamiento del problema.....	9
Objetivos.....	9
Hipótesis.....	10
Material y métodos.....	10
Variables.....	13
Factibilidad.....	15
Consideraciones éticas.....	15
Hoja de recolección de datos.....	16
Resultados.....	17
Discusión.....	22
Conclusiones.....	23
Bibliografía.....	24

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

El primer caso de enfermedad cardíaca congénita y sindactilia fué oficialmente reportado en 1664 por el danés Nicolas Stenon (1) posteriormente es Oppenheimer el primero en describir en 1949 una entidad clínica consistente en anomalías del sistema óseo en conjunto con un defecto septal atrial . En 1960 los doctores Mary Holt y Samuel Oram del King's College Hospital describieron con gran detalle un síndrome de enfermedad cardíaca asociada a malformaciones esqueléticas en miembros de una familia de cuatro generaciones y es de ellos de quienes finalmente el síndrome adoptó su denominación actual (2,3,4).

El síndrome de Holt Oram se define como la presencia de una malformación esquelética asociada frecuentemente a una cardiopatía congénita, con una fuerte presentación familiar por su transmisión genética de tipo autosómico dominante con una penetrancia del 90-100%, generalmente existe una correlación positiva entre la severidad del defecto cardíaco y las anomalías esqueléticas (5) . Es llamativa la variabilidad de su presentación, siempre que aceptemos *a priori* que se trata de una misma y única entidad (4), ya que con frecuencia hay una serie de síndromes congénitos que presentan aisladamente o no, afectación músculoesquelética y de corazón. En la mayoría de los casos se trata de síndromes con malformaciones múltiples, en los que la afectación cardíaca y digital es a veces, rasgo poco importante dentro del conjunto sindrómico, pero la primera puede ser definitiva al trazar el destino del portador y la segunda es muchas veces uno de los rasgos más llamativos y en consecuencia, de gran utilidad diagnóstica. Entre éstas patologías cromosómicas se mencionan las siguientes: trombocitopenia con aplasia de radio bilateral, síndrome de Noonan, síndrome de Ellis van Creveld, síndrome de Klippel Feil, síndrome de VATER, síndrome de Goldenhar, síndrome de Rubinstein Taybi, síndrome de Achard, síndrome de Weil Marchesani, síndrome de Laurence Moon Biedl, síndrome de Patau, síndrome de Edwards Smith, síndrome de Turner, síndrome de Cornelia de Lange, síndrome de Fanconi, síndrome de Carpenter o síndrome de Down (1,6,7,8,9), sin embargo éstos síndromes no reúnen los requisitos necesarios para ser categorizados como síndrome de Holt Oram ya que muchas de las deformidades que presentan son unilaterales y no tienen herencia mendeliana (10).

La prevalencia del síndrome de Holt Oram en México se desconoce, sin embargo en algunos reportes se ha estimado su incidencia en 0.95 de cada 100 000 nacimientos y de éstos el 85% se atribuye a nuevas mutaciones (11), en grupos familiares la recurrencia del síndrome entre hijos es de un 50% y como enfermedad autosómica dominante tiene un 100% de penetrancia, siendo el sexo femenino el más afectado en cuanto a la severidad de las anomalías (6,8,12).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El síndrome de Holt Oram es el clásico prototipo del síndrome de corazón-mano (MIM No. 142900) y su gen responsable (TBX5) está localizado en el brazo largo del cromosoma 12 en la región 12q21.3-q22 con un intervalo definitivo para translocación del 12q (5.11). Las mutaciones de éste gen dan como resultado una proteína truncada y consecuentemente expresiones anormales de los factores de transcripción específicos para el corazón y las extremidades, haciendo manifiesto el síndrome con todo su pleomorfismo (13) y es por ello debe ser diferenciado del síndrome de corazón mano tipo II (síndrome de Tabatznik) y del síndrome de corazón mano tipo III (MIM No. 140450) los cuales son entre sí fenotípicamente similares lo que sugiere una genocopia parcial (14,15).

En cuanto a la diversidad clínica del síndrome podemos mencionar que envuelve variables asimétricas de los defectos esqueléticos, siendo el hemicuerpo izquierdo el más afectado, estimándose en una proporción 2:1 y que va desde los hallazgos subclínicos solo perceptibles por radiografías hasta una abraquia o una franca focomelia (4,5,12), si bien es cierto que la descripción original destacó la afectación de los pulgares, existen otras deformidades únicas o asociadas que presentan la afectación del miembro superior como característica común a todos. La tendencia a la prevalencia en el sexo femenino y la mayor frecuencia de afectación del lado izquierdo, se han convertido en opinión de algunos autores en criterios diagnósticos importantes. Lo único unánimemente aceptado es que sin afectación esquelética no hay diagnóstico posible, al punto de considerar de menor importancia la presencia o no de cardiopatía, evidenciado por el hecho de que un enfermo que presente sólo el defecto esquelético puede transmitir ambas deformaciones (4). Las características más destacables son en mano: ausencia de pulgar, pulgar hipoplásico, bifido ó trifalángico, falange media del quinto dedo corta, clinodactilia y sindactilia; en el carpo y metacarpo: ausencia de carpo, ausencia de huesos del carpo, fusión de huesos, huesos supernumerarios, hipoplasia o ausencia del primer metacarpiano; en extremidades superiores: abraquia o focomelia, acortamiento o ausencia de radio, hipoplasia o ausencia de cubito, hipoplasia o acortamiento de húmero o presencia de epicóndilos mediales; en el esqueleto axial: clavículas cortas o curvas, alteraciones de la columna vertebral proximal con fusión de vértebras, espina bifida o vértebras transicionales, escoliosis, pectus excavatum y carinatum; en pies: polidactilia, pie cavo, halux valgus y pie equino varo. A nivel muscular: hipoplasia de los músculos largos, de los músculos intrínsecos de las manos, hipoplasia muscular de la región tenar o hipotetar, extensor de la muñeca, supinador, bíceps braquial, deltoideo, pectoral, trapecio y ausencia de músculos pectorales (4,5,6,10,11,12,15,16,17). Además se menciona con gran frecuencia la presencia de hipoplasia de venas y arterias de los segmentos afectados, por lo que se discute su relevancia en la génesis y localización de las deformidades esqueléticas (12).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La incidencia de las cardiopatías congénitas asociadas varía entre un 50-90%, y el defecto clásicamente descrito en la literatura mundial es la comunicación interatrial tipo ostium secundum habitualmente sin características diferenciadas de aquellas que cursan como patología aislada, probablemente se podrían detectar a más pacientes con síndrome de Holt Oram si a todos los portadores de una comunicación interatrial se les practicara un cuidadoso examen esquelético. Se han mencionado otras patologías asociadas de muy diverso grado entre las que se encuentran la comunicación interventricular, persistencia de conducto arterioso, coartación aórtica o estenosis pulmonar, sin embargo aproximadamente el 17% de los casos se asocia con defectos cardíacos más complejos como transposición de las grandes arterias, anomalías coronarias, hipertensión pulmonar, hipertrofia aislada del ventrículo derecho, defecto de la tabicación auriculo ventricular, conexión anómala total de venas pulmonares, vena cava superior izquierda persistente, doble vía de salida del ventrículo derecho con atresia mitral, ventrículo izquierdo hipoplásico, o bien alteraciones degenerativas del sistema de la conducción como bradicardia sinusal con escape nodal, paro sinusal, fibrilación auricular, taquicardia paroxística, síndrome de Wolf Parkinson White, taquicardia supraauricular, prolongación del intervalo PR, bloqueos de rama y bloqueo auriculo ventricular en diversos grados (6,7,8,9,10,11,12,15,16,18).

La patogenia del síndrome de Holt Oram aún es incierta, se infiere que la etapa en que se desarrolla se encuentra alrededor de la cuarta o quinta semana de vida embrionaria, en la que comienzan a diferenciarse los miembros superiores y la estructura anatómica del corazón (17), por lo que algunos estudios plantean la hipótesis de que las diversas manifestaciones clínicas ocurren como resultado de diversas mutaciones en un solo gen o mutaciones en dos genes que codifican para información similar. Ahora bien, conociendo que la mutación de dicho gen produce simultáneamente afección cardíaca y esquelética, podemos inferir que codifica para una gran variedad de proteínas entre las que se incluyen citoquinas, proteínas de la membrana extracelular, del citoesqueleto así como factores de transcripción, controlando diversos procesos morfo genéticos (por ejemplo; proliferación, migración, diferenciación o muerte celular) en vez de el desarrollo anatómico de una estructura específica (por ejemplo; septum interatrial, ventricular, conal o valvas atriocentriculares) lo que explicaría las tan variadas manifestaciones clínicas (11).

El diagnóstico del síndrome de Holt Oram debe considerarse de capital importancia con miras de conocer con certeza su etiopatogenia pues podrá aumentar nuestro conocimiento de los mecanismos moleculares que regulan el desarrollo cardiovascular, así mismo será posible ofrecer un consejo genético

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

responsable, recordando que padres con pocas malformaciones pueden engendrar hijos con alteraciones esqueléticas invalidantes o bien con cardiopatías incompatibles con la vida (4), así mismo es factible ofrecer un cuidadoso tratamiento a los portadores del síndrome pues como ya se ha mencionado por el tipo de cardiopatías asociadas, así como la afección frecuente del tejido de conducción tienen riesgo de muerte súbita (5).

Ante el evidente espectro descriptivo, se puede interpretar que existen demasiadas presentaciones para pensar en una única entidad clínica o que no todos los casos comunicados corresponden al mismo síndrome. Por lo que el propósito de este trabajo es describir la incidencia del síndrome de Holt Oram en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", así como evaluar el tipo de cardiopatías congénitas, arritmias y alteraciones esqueléticas más frecuentemente asociadas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Basados en la heterogenicidad del síndrome de Holt Oram así como en la ausencia de registros específicos para población hispana, se planea responder a la siguiente pregunta:

¿cuál es la prevalencia y cuáles serán las cardiopatías congénitas y las malformaciones esqueléticas asociadas en aquellos pacientes en los que se ha hecho el diagnóstico de síndrome de Holt Oram en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"?

OBJETIVOS

GENERAL

Establecer la incidencia así como las cardiopatías congénitas y las malformaciones esqueléticas más frecuentemente asociadas en pacientes portadores de síndrome de Holt Oram dentro del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

ESPECIFICOS

1. Determinar la incidencia de síndrome de Holt Oram dentro del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
2. Determinar el sexo más frecuentemente afectado.
3. Conocer las cardiopatías congénitas más frecuentemente asociadas al síndrome de Holt Oram.
4. Establecer las afecciones esqueléticas más frecuentemente relacionadas al síndrome de Holt Oram.
5. Determinar el patrón de transmisión genética en pacientes portadores de síndrome de Holt Oram.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS

1. En los pacientes diagnosticados con síndrome de Holt Oram la cardiopatía congénita más frecuentemente asociada será la comunicación interatrial tipo ostium secundum.
2. En los pacientes diagnosticados con síndrome de Holt Oram la malformación esquelética más frecuentemente asociada será la afección del pulgar en cualquiera de sus variantes.
3. En los pacientes diagnosticados con síndrome de Holt Oram existirá una correlación positiva entre la severidad del defecto cardíaco y las anomalías esqueléticas.

MATERIAL Y METODOS

Sitio y período del estudio:

El estudio se realizará en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" durante el período comprendido de marzo del 2002 a septiembre del 2003.

Tipo de estudio:

Retrolectivo, longitudinal, clínico, comparativo y analítico.

Diseño: Cohorte retrospectiva
Tipo: Curso clínico y pronóstico

Nivel 1:	Por la aplicación de una maniobra:	Observacional
Nivel 2:	Por la presencia de un grupo control:	Descriptivo
Nivel 3:	Por la dirección del análisis:	Longitudinal
Nivel 4:	Por la naturaleza de la muestra:	Individual
Nivel 5:	Por la captura de la información:	Retrolectivo
Nivel 6:	Por la selección de los casos:	Prevalentes
Nivel 7:	Por la relación entre grupos:	No aplica

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Población Objetivo:

Pacientes de cualquier edad y sexo atendidos en este Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" que hayan sido previamente diagnosticados como portadores del síndrome de Holt Oram o bien que se diagnostiquen durante el transcurso de la realización de este estudio.

Criterios de inclusión:

- a. Cualquier edad.
- b. Cualquier sexo.
- c. Diagnóstico clínico de síndrome de Holt Oram.
- d. Diagnóstico radiológico de síndrome de Holt Oram.

Criterios de no inclusión:

- a. Expediente clínico incompleto.
- b. Expediente radiológico incompleto.

Criterios de eliminación:

- a. Pacientes portadores de otro síndrome congénito diferente a síndrome de Holt Oram.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Descripción de la metodología clínica a utilizar:

Se revisaron en forma retrolectiva los registros clínicos de aquellos pacientes a quienes se les estableció el diagnóstico de síndrome de Holt Oram dentro de este Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", mediante evaluación clínica, radiológica y ecocardiográfica.

El criterio mínimo para diagnóstico de síndrome de Holt Oram se estableció como sigue:

Síndrome de Holt Oram (criterios mínimos diagnósticos):

1. Presencia de anormalidades esqueléticas que previamente hayan sido reportadas como parte de este síndrome, manifestadas principalmente como afección de la extremidad superior.
2. Presencia de cardiopatía congénita.
3. Ausencia de alteraciones fenotípicas, genotípicas o radiográficas características de algún otro síndrome que curse con desórdenes genéticos óseos y cardiopatía congénita.
4. Transmisión familiar en forma variable de una generación a otra.

A todos los pacientes se les realizó serie ósea radiográfica que incluyó proyecciones frontales de manos, cúbitos, radios, húmeros, pelvis, fémur, tibias y peronés, radiografía anteroposterior y lateral de columna cervical, dorsal, lumbar y pies.

Se excluyeron aquellos expedientes en los cuales no se contó con la información necesaria para la evaluación correspondiente o bien en aquellos en los que no se contó con estudio radiológico completo.

Se realizó la recopilación de la información a través de un formato de recolección de datos y se consignaron las siguientes variables: edad, sexo, cardiopatías congénitas, arritmias, hallazgos radiológicos y malformaciones esqueléticas.

Se recolectaron los datos en una hoja de captación de datos, vaciándose ésta en una base de datos, la cual se analizó según el programa estadístico SPSS.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Análisis Estadístico:

La información recabada se recolectó en las formas especialmente diseñadas para tal fin, la operativa del análisis estadístico se realizó a través del programa estadístico denominado SPSS, se emplearon a la mediana y los límites intercuartílicos (percentil 25 - percentil 75) como medidas de resumen. Se calculó razón de momios (OR) y las posibilidades de significancia estadística de las variables se hicieron por una tabla de 2 x 2 (chi cuadrada), se realizó además análisis univariado para las variables de mayor interés, con un nivel de significancia estadística de menos de 0.05.

DEFINICION DE VARIABLES

Independientes

- Sexo
- Edad
- Síndrome de Holt Oram
- Antecedente familiar

Dependientes

- Cardiopatía congénita
- Arritmia
- Malformación ósea

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DEFINICION DE VARIABLES:

Independientes

Sexo: condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino determinado por las características fenotípicas y genotípicas del individuo.

Escala: cualitativa nominal

Edad: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación del paciente.

Escala: cualitativa nominal

Síndrome de Holt Oram (criterios mínimos diagnósticos):

1. Presencia de anomalías esqueléticas que previamente hayan sido reportadas como parte de este síndrome, manifestadas principalmente como afección de la extremidad superior.
2. Presencia de cardiopatía congénita.
3. Ausencia de alteraciones fenotípicas, genotípicas o radiográficas características de algún otro síndrome que curse con desórdenes genéticos óseos y cardiopatía congénita.
4. Transmisión familiar en forma variable de una generación a otra.

Dependientes

Cardiopatía congénita: cualquier afección anatómica o fisiológica del aparato cardiovascular generada durante la vida fetal o embrionaria.

Escala: Cualitativa nominal

Malformación ósea: proceso patológico con afección a cualquier nivel del sistema esquelético.

Escala: Cualitativa nominal.

Arritmia: toda aquella alteración del ritmo sinusal normal del corazón.

Escala: cualitativa nominal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FACTIBILIDAD

Recursos humanos

Para la realización de este trabajo se requiere de la participación de un médico residente, un tutor de tesis y un asesor en metodología y estadística. El Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" cuenta con una trayectoria de más de 50 años, así como una gran afluencia de pacientes pediátricos y adultos, por lo que creemos se garantiza alcanzar una muestra suficiente para que los hallazgos encontrados tengan cierto valor representativo y estadístico.

Recursos Materiales

Se cuenta con las hojas de colección de datos y el acceso libre a los registros médicos.

Recursos financieros

No aplica.

CONSIDERACIONES ETICAS

En vista de que se trata de un estudio de características retroelectivas, no será necesario someterlo a la revisión del Comité de Ética del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", solamente a revisión metodológica por parte del servicio de Estadística e Informática, así como de la Jefatura de Enseñanza.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Para este estudio fueron revisados los registros médicos de 48 pacientes con diagnóstico de síndrome de Holt Oram observados en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", en el período comprendido entre enero de 1980 a septiembre del 2003, de los cuales los 48 casos (100%) cumplieron con los criterios de inclusión del presente trabajo.

La distribución por edad se realizó de la siguiente manera: 0-28 días (n=1), 1-11 meses (n=6), 1-5 años (n=14), 6-11 años (n=10), 12-18 años (n=9) y 19-29 años (n=8); ocupando el mayor porcentaje el grupo de 1 a 5 años con el 28% de los casos, seguido por el grupo de 6 a 11 años (21%) y por último 12 a 18 años (19%). Gráfica número 1.

Los resultados encontrados por sexo mostraron que hay una fuerte predominancia hacia el sexo femenino ocupando el 65% de los casos (n=31) mientras que el sexo masculino obtuvo el 35% (n=17). Gráfica número 2.

Las cardiopatías congénitas variaron en forma amplia, sin embargo se encontró a la comunicación interatrial en el 33% de los casos (n=16), comunicación interventricular en el 25% (n=12) y persistencia de conducto arterioso en el 23% (n=11), seguidos por otras cardiopatías entre las que se destacan la conexión anómala total de venas pulmonares en el 8% de los casos (n=4), tetralogía de Fallot en el 4% (n=2), atresia pulmonar en el 4% (n=2), coartación aórtica en el 4% (n=2) y ventrículo izquierdo hipoplásico en el 4% (n=2). Otras cardiopatías encontradas de manera aislada fueron la transposición de las grandes arterias, atresia tricuspídea, defecto de la tabicación aurículo ventricular, tronco arterioso común, doble vía de salida del ventrículo derecho, sin encontrarse correlación entre la complejidad de la cardiopatía congénita y la gravedad de las malformaciones músculo esqueléticas asociadas. Gráfica número 3.

Las arritmias que se encontraron con mayor frecuencia fueron hasta en un 90% de los pacientes (n=43) imagen de bloqueo de rama derecha del haz de His y en el 10% de los casos (n=5) taquicardia supraventricular. Gráfica número 4.

Las manifestaciones músculo esqueléticas más frecuentemente asociadas son en el siguiente orden: hipoplasia de pulgar 33 % (n=16), clinodactilia 23% (n=11), ausencia de metacarpiano 20.8% (n=10), hipoplasia tenar bilateral 20.8% (n=10), polidactilia o duplicación 16.6% (n=8), hipotrofia hipotenar bilateral 16.6% (n=8), hipoplasia de falange media 16.6% (n=8), fusión vertebral 14.5% (n=7), agenesia de pulgar 12.5% (n=6), digitalización de pulgar 12.5% (n=6), hipoplasia de radio 12.5% (n=6) y espina bifida 12.5% (n=6). Es conveniente resaltar que solo en el 4% de los casos (n=2) se presentó afección músculo esquelética como lesión aislada, ya que en el 96% de los casos (n=46) la afección fué manifestada en dos o más regiones.

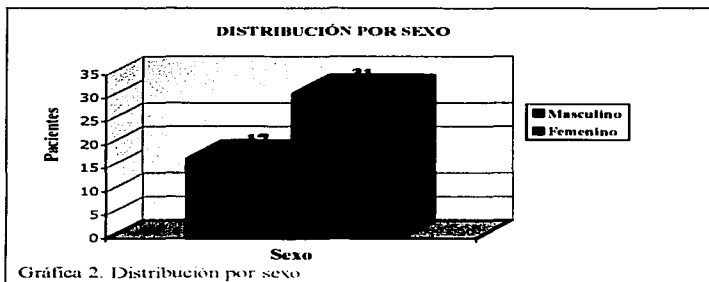
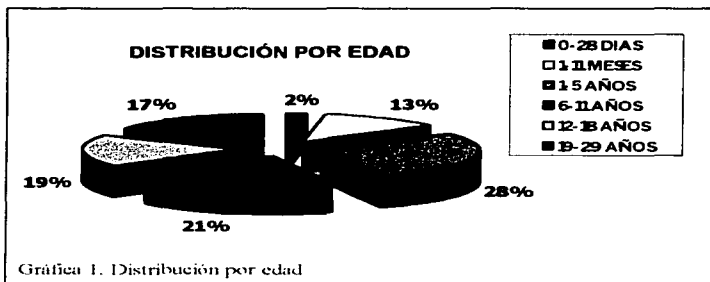
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Así mismo es conveniente resaltar que no hubo correlación clínica de significancia estadística entre la afección cardiovascular y las alteraciones músculo esqueléticas. (p menor de 0.005).

La afectación más frecuente fué en pulgar en el 33% de los casos y el lado izquierdo en el 76% de los casos fué el mayormente afectado, seguido por 20% con afección derecha y 4% con afección bilateral.

Por otra parte es conveniente resaltar que hubo un antecedente familiar positivo para síndrome de Holt Oram en el 23% de los casos ($n=11$) y negativo en el 77% de los casos ($n=37$).

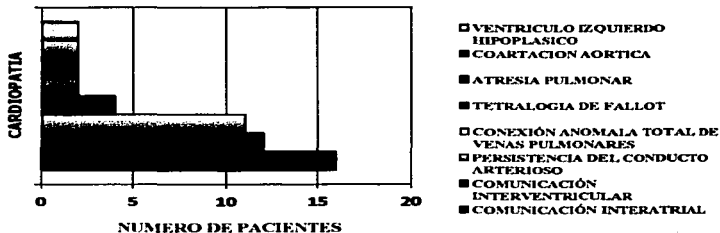
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

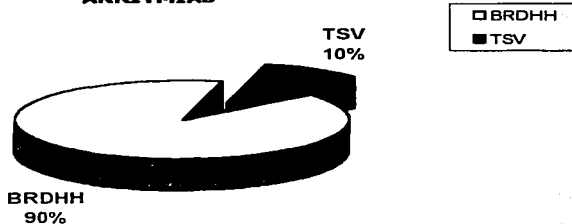
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

DISTRIBUCIÓN POR CARDIOPATÍAS



Gráfica 3. Distribución por Cardiopatías

ARRITMIAS

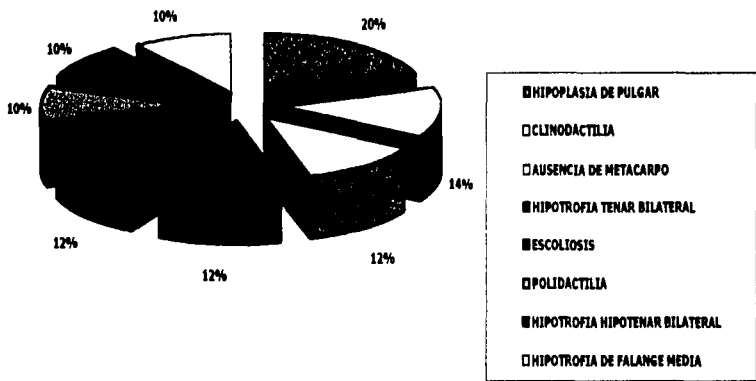


Gráfica 4. Arritmias

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

ALTERACIONES OSEAS MAS FRECUENTES



Gráfica 5. Alteraciones esqueléticas

DISCUSION

El síndrome de Holt Oram se define como la presencia de una malformación esquelética asociada frecuentemente a una cardiopatía congénita y en el presente estudio se revisó a los pacientes con síndrome de Holt Oram del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" encontrando que, como lo demuestra la literatura mundial el 73% de los casos fueron resultado de una mutación de novo ya que no contaban con ningún tipo de antecedente familiar, sin embargo es difícil saber en este momento el grado de penetrancia, ya que por las edades de los pacientes captados no es posible determinar si la siguiente generación también será afectada por el síndrome.

Se demostró que el sexo femenino fué el mayormente afectado en el 65% de los casos.

La cardiopatía congénita más frecuentemente asociada fué la comunicación interatrial seguida por la comunicación interventricular y la persistencia del conducto arterioso, aunque la heterogenicidad del síndrome se demostró por la gran variedad de cardiopatías encontradas en nuestros pacientes, sin embargo no se observó correlación entre la complejidad de la cardiopatía y la severidad de las malformaciones óseas a diferencia de lo reportado en la literatura mundial.

Las arritmias observadas con mayor frecuencia fueron el bloqueo de rama derecha del haz de His y la taquicardia supraventricular, con el 90% y el 10% respectivamente.

Las alteraciones óseas demostraron predominancia hacia el hemisferio izquierdo con una relación 3:1 y el pulgar fué el sitio mayormente afectado, pero solo en el 33% de los casos.

CONCLUSIONES

1. El sexo femenino se afecta predominantemente en el síndrome de Holt Oram.
2. La cardiopatía más frecuentemente asociada es la comunicación interatrial.
3. El bloqueo de rama derecha del haz de His es la arritmia más frecuente.
4. La afección del pulgar en cualquiera de sus variantes es la lesión más frecuentemente asociada.
5. El hemicuerpo izquierdo se afecta predominantemente.
6. La mayoría de los casos de síndrome de Holt Oram corresponden a una mutación de novo.
7. No existe correlación positiva entre la severidad del defecto cardíaco y las anomalías esqueléticas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

1. Chang J.
Holt-Oram syndrome.
Radiology. 1967 Mar;88:479-483.
2. Mitsuoka H, Chughtai S, Cutarelli R, Beg R, Naraghypour H, Kay E.
Holt-Oram syndrome associated with combined ostium primum and secundum atrial septal defects: Successful surgical closure.
Am J Cardiol. 1975 Dic;36(7):967-968.
3. On line mendelian inheritance in man. [http:// www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)
4. Palma J, Herráez J, Sciaccaluga C, Briones J.
The Holt-Oram syndrome. Entelechy or clinical entity?
Rev Esp Cardiol. 1993 Jun;46(6):385-388.
5. De Tar Garrison A.
Holt-Oram syndrome. Genetics
6. Holmes L.
Congenital heart disease and upper extremity deformities.
N Engl J Med. 1965 Mar 4;272(9):437-465.
7. Sánchez A.
Los síndromes malformativos cardiodigitales.
Rev Esp Cardiol. 1966 Nov;155-167.
8. Kaufman R, Rimoin D, McAlister W, Hartmann A.
Variable expression of the Holt-Oram syndrome.
Am J Dis Child. 1974 Ene;127(1)21-25.
9. Silver W, Steier M, Schwartz O, Zeichner M.
The Holt-Oram syndrome with previously undescribed associated anomalies.
Am J Dis Child. 1972 Dec;124:911-914.
10. Poznansky A, Garn S, Gall J, Stern A.
Objective evaluation of the hand in the Holt-Oram syndrome.
Birth Defects:original article series 1972 Ago 8(5):125-131.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

11. Basson C, Cowley G, Solomon S, Weissman B, Poznanski A, Traill T, Seidman J, Seidman C.
The clinical and genetic spectrum of the Holt-Oram syndrome (heart-hand syndrome).
N Engl J Med. 1994 Mar 31;330(13):885-891.
12. Amilachwari M, Capriles M, Regalado de Amilachwari M, Zerpa-Caires F.
Holt-Oram syndrome. Presentation of a clinical case.
Bol Med Hosp Infant Mex. 1991 Ago;48(8):570-575.
13. Brockhoff C, Kober H, Tsilimingas N, Dapper F, Munzel T, Meinertz T.
Holt-Oram syndrome.
Circulation. 1999 Mar 16;99(10):1395-1396.
14. Böhm M.
Holt-Oram syndrome.
Circulation. 1998 Dic 8;98(23):2636-2637.
15. Massumi RA, Nutter DO.
The syndrome of familial defects in heart and upper extremities (Holt-Oram syndrome).
Circulation. 1966 Jul;34:65-76.
15. Basson C, Solomon SD, Weissman B, MacRae C, Poznansky A, Prieto F, Ruiz de la Fuente S, Pease W, Levin S, Holmes L.
Genetic heterogeneity of heart-hand syndromes.
Circulation. 1995 Mar 1;91(5):1326-1329.
16. Poznanski A, Gall J, Stern A.
Skeletal manifestations of the Holt-Oram syndrome.
Radiology. 1970 Ene;94:45-53.
17. Buendía A, Calderón J, Patiño E, Ramírez S, Zabal C.
Síndromes asociados a cardiopatías congénitas.
2001;PLAC Cardio-3, libro 8:542-545.
18. Kumar A, Van Mierop LH, Epstein ML.
Pathogenetic implications of muscular ventricular septal defects in Holt-Oram syndrome.
Am J Cardiol. 1994 Mayo 15;73(13):993-5.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN