



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

## **ESPECTRO CARDIACO EN SINDROME DE HOLT ORAM**

### **T E S I S**

Para obtener el grado de Especialidad en:  
**PEDIATRIA**

Presenta:

**DRA. ANDREA LEON CARRANZA**

Tutor:

**DR. JESÚS DE RUBENS FIGUEROA**

Médico adscrito a Cardiología

Co-tutor:

**DRA. EMIY YOKOYAMA REBOLLAR**

Médico adscrito a Genética

Asesores metodológicos:

**DRA PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA**

**MATEMÁTICO FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



Instituto  
Nacional  
de Pediatría

Ciudad de México, febrero 2020



Universidad Nacional  
Autónoma de México



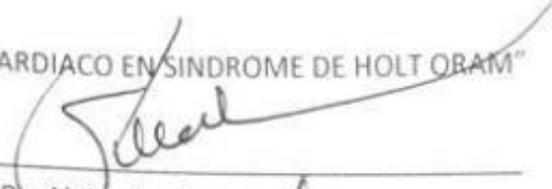
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

"ESPECTRO CARDIACO EN SINDROME DE HOLT ORAM"

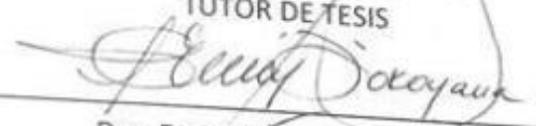
  
Dr. Alejandro Serrano Sierra

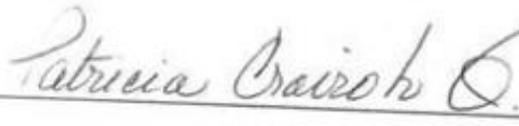
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA

  
Dr. José Reñes Manzur.  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

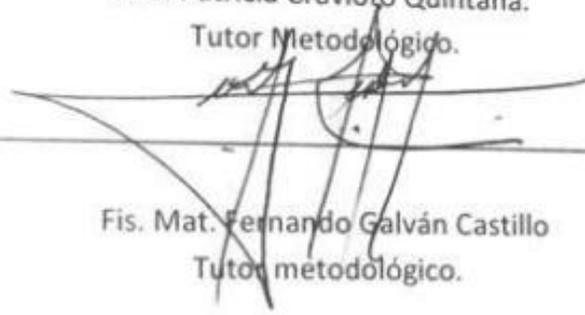
  
Dr. Manuel Enrique Flores Lañderos.  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

  
Dr. Jesús De Rubens Figueroa  
TUTOR DE TESIS

  
Dra. Emiy Yokoyama Rebollar  
CO-TUTOR DE TESIS  
Instituto Nacional de Pediatría

  
Dra. Patricia Cravioto Quintana.

Dra. Patricia Cravioto Quintana.  
Tutor Metodológico.

  
Fis. Mat. Fernando Galván Castillo  
Tutor metodológico.

## **1. Agradecimientos:**

Agradezco a mis padres y hermano por el apoyo incondicional, por siempre estar presentes, a mi esposo por el amor y paciencia, a mis profesores por brindarme nuevas herramientas para crecer profesionalmente, a los pacientes que son el mejor libro para aprender, a mi hijo por ser mi mejor motivo para ser una mejor persona, pediatra y profesional.

## 2. Índices de contenido, tablas y figuras

### Contenido

1. Agradecimientos .....	3
2. Índices de contenido, tablas y figuras .....	4
Índice de tablas .....	5
Índice de figuras.....	6
3. Abreviaturas.....	6
4. Resumen .....	8
5. Antecedentes científicos .....	9
5.1. Antecedentes .....	9
5.2. Alteraciones genéticas relacionadas .....	9
5.3. Epidemiología.....	10
5.4. Manifestaciones cardíacas .....	10
5.5. Manifestaciones musculares.....	10
5.6. Diagnóstico .....	10
6. Planteamiento del problema .....	11
7. Justificación.....	11
8. Objetivos.....	12
8.1. General.....	12
8.2. Secundarios.....	12
9. Hipótesis .....	12
9.1. Hipótesis de trabajo.....	12
9.2. Hipótesis alterna.....	12
10. Material y Métodos .....	12
10.1. Tipo y diseño del estudio .....	12
10.2. Ámbito geográfico .....	13
10.3. Universo de estudio .....	13
10.3.1. Tamaño de la muestra y tipo de muestreo .....	13
10.4. Criterios de selección .....	13
10.4.1. Criterios de inclusión.....	13
10.4.2. Criterios de exclusión .....	13

10.4.3.	Criterios de eliminación .....	13
10.5.	Variables.....	14
10.6.	Recolección de datos .....	16
10.7.	Análisis estadístico.....	16
10.8.	Aspectos éticos y de bioseguridad.....	17
10.9.	Recursos, financiamiento y factibilidad .....	18
10.9.1.	Recursos humanos.....	18
10.9.2.	Recursos materiales.....	18
10.9.3.	Recursos financieros .....	18
11.	Resultados.....	18
11.1.	Edades de diagnóstico .....	18
11.2.	Familiares afectados .....	21
11.3.	Alteraciones musculo esqueléticas.....	22
11.4.	Alteraciones cardiacas .....	24
11.5.	Evolución.....	26
12.	Discusión.....	26
13.	Conclusión.....	30
14.	Bibliografía .....	30

## Índice de tablas

Tabla 1.	Edades de diagnóstico cardiológico y genético en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016. ....	19
Tabla 2.	Frecuencias de familiares afectados en pacientes con HO que incluía afectación cardiaca en el INP durante 2004-2016.....	21
Tabla 3.	Frecuencias de familiares afectados en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016..	22
Tabla 4.	Alteraciones musculoesqueléticas observadas en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016. ....	22
Tabla 5.	Alteraciones musculoesqueléticas observadas en pacientes con HO con afectación cardiaca en el INP durante 2004-2016.....	24
Tabla 6.	Alteraciones cardiacas observadas en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016....	25
Tabla 7.	Terapéuticas empleadas respecto a las alteraciones cardiacas en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016. ....	26
Tabla 8.	Evolución clínica respecto a los problemas cardiacos de los pacientes con HO en el INP durante 2004-2016. ....	26

## Índice de figuras

Figura 1. Histogramas de edades de diagnóstico cardiológico (A) y genético (B) en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016.....	19
Figura 2. Comparativa por sexo de edad de diagnóstico genético (A) y cardiológico (B) pacientes con HO en el INP durante 2004-2016 .....	19
Figura 3. Regresión lineal entre las edades de diagnóstico cardiológico y genético pacientes con HO en el INP durante 2004-2016 .....	20
Figura 4. Edades de diagnóstico genético en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016; frecuencias de forma general (A) y medianas estratificado por sexo (B). .....	20
Figura 5. Proporción de familiares afectados en pacientes con HO que incluía afectación cardiaca en el INP durante 2004-2016.....	21
Figura 6. Proporción de familiares afectados en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016..	22
Figura 7. Proporción de las alteraciones musculoesqueléticas observadas en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016. ....	23
Figura 8. Proporción de las alteraciones musculoesqueléticas observadas en pacientes con HO con afectación cardiaca en el INP durante 2004-2016.....	24
Figura 9. Proporción de las alteraciones cardiacas observadas en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016. ....	25

## 3. Abreviaturas

- AP c/CIV: Atresia pulmonar con comunicación interventricular
- AP s/CIV: Atresia pulmonar sin comunicación interventricular
- AV: Auriculo-ventricular
- CATVP: conexión anómala total de venas pulmonares
- CIA-SV: Comunicación interauricular – tipo seno venoso
- CIA-OS: Comunicación interauricular – tipo ostium secundum
- CIV: comunicación interventricular
- CoAo: coartación aórtica
- DSVD: doble salida del ventrículo derecho
- EsubAo: estenosis subaórtica
- EP: estenosis pulmonar
- FOP: Foramen oval permeable
- HO: Síndrome de Holt-Oram
- IAo: insuficiencia aórtica
- INP: Instituto Nacional de Pediatría
- PCA: persistencia del conducto arterioso
- PVM: prolapso de la válvula mitral
- SVIH: síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico
- T Fallot: tetralogía de fallot

- VCSI: vena cava superior izquierda
- VU: ventrículo único

## 4. Resumen

**Antecedentes:** El síndrome de Holt-Oram (corazón-mano) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por defectos en las extremidades superiores (a menudo deformidades del radio, huesos del carpo y/o pulgares) y cardíacas. Es una enfermedad huérfana, por lo que se dispone únicamente de reportes de casos, y algunas series de casos.

**Objetivo:** Describir la frecuencia y tipo de cardiopatías congénitas asociadas, y de alteraciones musculo esqueléticas, diagnosticadas por estudio clínico y de ecocardiografía en pacientes con síndrome de Holt Oram, en pacientes que ingresaron al servicio de genética y fueron enviados a cardiología para su valoración en un hospital de concentración de la República Mexicana, durante el periodo de julio del 2004 a diciembre del 2016.

**Material y Métodos:** Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo que recolectó información de los registros clínicos de pacientes con el diagnóstico del síndrome de HO dentro del INP en el periodo de julio de 2004 a diciembre de 2016.

**Resultados:** Un total de 43 pacientes fueron incluidos, 55.6% (n=25) del sexo masculino y 44.4% femenino (n=20). De estos, se realizó el análisis particular de los pacientes que presentaban cardiopatías además de las alteraciones musculares por las que fueron enviados al servicio de genética, siendo esta subpoblación conformada por 25 pacientes, el 60% (n=15) del sexo masculino y 40% femenino (n=10).

La mediana de edad de diagnóstico cardiológico fue a los 5 meses de vida, el diagnóstico genético ocurrió con una mediana a los 3 años; el sexo del paciente influyó de forma mínima, la mediana de mediana (4 meses) y la dispersión de datos fue menor en mujeres que en hombre (5 meses) para el diagnóstico cardiológico ( $p=0.011$ ).

En la subpoblación con afectación cardíaca (n=25), el 68% de casos (n=17) tenía familiares afectados, siendo la madre era el familiar afectado más frecuente (16%, n=4, 45% del total de afectados). El género del paciente no condicionó alteraciones en las frecuencias observadas de familiares afectados ( $p>0.05$ ).

Todos los pacientes incluidos tuvieron alguna alteración musculo esquelética, la hipoplasia/agenesia de radio (brazo corto) (n=15, 30%) fue la más frecuente, seguida del defecto transversal mano (n=7, 14%).

**Conclusiones:** Las alteraciones cardíacas ocurrieron en frecuencias similares a las reportadas en otros países, mientras que para las alteraciones musculo esqueléticas se tuvo de forma diferencial al resto de series, una menor predominancia de las alteraciones de la mano/dedos.

## 5. Antecedentes científicos

### 5.1. Antecedentes

El síndrome fue descrito por primera vez por Holt y Oram en el año 1960 en un niño que presentaba defecto septal interauricular, anomalías del pulgar y arritmia supraventricular; Desde entonces han sido publicados otros casos con cuadros similares, y para el año 1967 se habían publicado 30 casos.<sup>1,2</sup>

El síndrome de Holt-Oram (corazón-mano) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por defectos en las extremidades superiores (a menudo deformidades del radio, huesos del carpo y/o pulgares) y cardíacas.

Las anomalías de las extremidades superiores están siempre presentes. Estos pueden ser unilaterales o bilaterales e implican estructuras derivadas del rayo radial embrionario, generalmente los radiales, carpianos y tenares. La aplasia, la hipoplasia, la fusión y el desarrollo anómalo de estas estructuras antes mencionadas producen un amplio espectro de fenotipos, incluidos los pulgares ausentes, los brazos escorzados y la focomelia.<sup>3,4</sup>

Las anomalías cardíacas incluyen defectos septales ventriculares y auriculares únicos o múltiples, o pueden estar ausentes,<sup>5</sup> las más frecuentes son comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV) y bloqueo AV (B-AV). Ha habido múltiples reportes mencionando otras cardiopatías diferentes (anecdóticas) a las comunes (CIA 60%, CIV% 20%), como son: síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico, vena cava superior persistente, prolapso de la válvula mitral, defectos de tabicación atrio-ventricular, fibrilación auricular, tetralogía de Fallot, estenosis pulmonar, coartación de la aorta, estenosis subaórtica, conducto arterioso permeable, tronco común, atresia mitral, anomalía de coronarias, doble salida del ventrículo derecho, conexión anómala de venas pulmonares, FOP, ventrículo único, atresia tricúspidea, miocardiopatía, incluso ausencia congénita de pericardio.<sup>5-7</sup>

Además de alteraciones macroscópicas anatómicas, se han documentado como comunes las alteraciones de la conducción cardíaca, incluido el bloqueo cardíaco completo;<sup>6-8</sup> y dentro de los trastornos del ritmo (que es el tercer defecto cardíaco más común), aparte del B-AV, existen: bloqueo sinusal, bloqueo incompleto de la rama derecha del haz de his, disfunción del nodo sinusal, migración del marcapaso, bradicardia, fibrilación/flutter auricular, Wolf-Parkinson-White y complejos ventriculares prematuros.<sup>9,10</sup>

### 5.2. Alteraciones genéticas relacionadas.

Los síndromes cardiomélicos tienen como característica las cardiopatías congénitas y las malformaciones esqueléticas de los miembros superiores, estas están relacionadas con mutaciones deletéreas de los factores de transcripción con dominios de tipo T-Box. El diagnóstico es clínico y en el 70% se demuestran mutaciones en TBX5.<sup>11</sup>

El gen TBX5 se ubica en el cromosoma 12 y codifica una proteína de 518 aminoácidos, que actúa como factor de transcripción perteneciente a la familia T-Box, que juega un papel importante en el desarrollo de los miembros superiores, así como en la cardiogénesis. Para el 2010 se habían

detectado más de 60 mutaciones y deleciones, la mayoría localizadas en la región 12q24,<sup>3,9,12</sup> dentro de estas mutaciones es de particular interés un reporte de 7 casos: 2 con mutación p.arg 270x y p.ala 34 Gly fsx 27, 3 casos con deleción de la región codificante del gen GLI3, caracterizado por 9 exones en el cr. 12q.24.<sup>13</sup> Y para el año 2015 la cifra de mutaciones reportadas aumento a más de 90, destacando el reporte de duplicaciones 11Kb en el cr. 12q24.1, con duplicación de exones 1-6.<sup>12</sup>

Es así como entonces el síndrome de Holt Oram se ha catalogado una condición autosómica dominante con 100% de penetrancia y expresividad variable, ocasionado por la mutación dominante del gen TBX5, sin que la localización o tipo de mutación/deleción sean predictores de la expresividad fenotípica.<sup>14</sup>

### 5.3. Epidemiología

La prevalencia del síndrome de Holt-Oram se ha estimado en 0,95 por cada 100.000 nacimientos totales, y el 85 por ciento de los casos se atribuyen a nuevas mutaciones. las manifestaciones clínicas varían y van desde hallazgos radiográficos subclínicos a una enfermedad abierta, potencialmente mortal.

La frecuencia publicada hasta hoy en día en población abierta es de 1:100,000.<sup>5</sup>

### 5.4. Manifestaciones cardíacas

En un estudio de 19 familiares con HO, 12 cursaron sin cardiopatía y 6 con CIA.<sup>5</sup>

La revisión magistral de Huang T reportó que entre el 85-95% de pacientes con HO cursaron con cardiopatía, y de estas la CIA la más frecuente con el 58%, seguido de CIV 28%, los defectos de conducción con el 18%, y menos habitual fueron las alteraciones del tronco común 8%, defectos de la mitral 4%, persistencia del conducto arterioso 4% y la tetralogía de Fallot 3%.<sup>15</sup> En México Loya y colaboradores a propósito de un caso revisan el tema y reportan frecuencias similares, aunque destacan que hasta el 25% de los casos presentan un examen cardiológico normal.<sup>16</sup>

### 5.5. Manifestaciones musculares

Las grandes alteraciones musculo-esqueléticas más frecuentes son la hipoplasia con agenesia de radio en el 49% e hipoplasia de húmero/focomelia en el 42%.<sup>4</sup> y en las de menor tamaño, las alteraciones de los pulgares son las más frecuentes, caracterizadas por hipoplasia de la eminencia tenar falta de oposición del pulgar, sindactilia, sindactilia parcial, pulgares trifalángicos/digitalizados e hipoplasia o ausencia de pulgares, todas dentro de los defectos preaxiales del eje radial.<sup>4,15,17</sup>

Es muy raro, aunque no imposible, el reporte de anomalías en extremidades inferiores en los pacientes con HO.<sup>18</sup>

### 5.6. Diagnóstico

Se puede realizar el diagnóstico en la vida fetal demostrando malformaciones musculo-esqueléticas; y crecimiento de la aurícula derecha, en ausencia de insuficiencia tricuspídea, con lo cual está indicado realizar amniocentesis para llevar a cabo el análisis molecular y diagnosticar HO.<sup>19</sup>

En la vida extrauterina, los expertos recomiendan que el diagnóstico sea eminentemente clínico, y los criterios aceptados para el diagnóstico del síndrome de Holt-Oram son:<sup>16,20</sup>

- Malformaciones preaxiales del eje radial
- Presencia de malformación de rayo radial preaxial de al menos una extremidad superior
- Contar con historia familiar o personal de defectos cardiacos del septum o la conducción cardiaca

Es importante realizar diagnósticos diferenciales con otras entidades, como lo son la asociación VACTERL, la pancitopenia de Fanconi, anomalía de Poland, trombocitopenia, ausencia de radio y la embriopatía por talidomida, entre otras.<sup>16</sup>

No existe correlación entre la gravedad de las anomalías esqueléticas y cardiacas.<sup>15,20</sup>

## **6. Planteamiento del problema**

Las cardiopatías congénitas constituyen un grupo de anomalías estructurales del corazón o de los grandes vasos que en su mayoría llegarán a causar una repercusión real o potencial en la calidad de vida de pacientes pediátricos. A nivel mundial se han reportado prevalencias tan altas que van desde 2.1 a 12.3 por cada 1000 recién nacidos vivos y son consideradas las malformaciones congénitas más frecuentes. Se desconoce la frecuencia real de estos defectos en el síndrome de Holt-Oram, que han permitido una mayor detección y caracterización del tipo de cardiopatía; toda esta información es de suma importancia debido al impacto que las cardiopatías congénitas pueden llegar a tener en cuanto a morbilidad y mortalidad infantil, en este síndrome. Para ello nos planteamos las siguientes preguntas:

¿Cuál es la frecuencia de cardiopatías congénitas en el Instituto Nacional de Pediatría, asociadas al síndrome de Holt-Oram?

¿Cuál es la distribución de las cardiopatías y alteraciones musculares presentes en el síndrome de Holt-Oram?

## **7. Justificación**

No hay una clara información respecto a la frecuencia de presentación del síndrome de Holt-Oram, ni con el tipo de cardiopatías con las que se asocia en nuestro país, y al ser la cardiopatía la principal causa de morbi-mortalidad en este síndrome, bien vale la pena concientizar al personal de salud, médicos generales, especialistas en pediatría, subespecialistas en genética y cardiología, el tener un diagnóstico preciso de la cardiopatía lo más pronto posible para su tratamiento oportuno y mejor pronóstico del paciente. Son pacientes que cursan con coeficiente intelectual normal, por lo que de

corregir la cardiopatía tendrán un buen pronóstico de desarrollo social a largo plazo. Tampoco hay estudios detallados de las características musculoesqueléticas de estos pacientes en nuestro país.

## **8. Objetivos**

### **8.1. General.**

Describir la frecuencia y tipo de cardiopatías congénitas asociadas, , y de alteraciones musculoesqueléticas, diagnosticadas por estudio clínico y de ecocardiografía en pacientes con síndrome de Holt Oram, en pacientes que ingresaron al servicio de genética y fueron enviados a cardiología para su valoración en un hospital de concentración de la República Mexicana, durante el periodo de julio del 2004 a diciembre del 2016.

### **8.2. Secundarios.**

Describir la frecuencia de cada tipo de alteraciones musculoesqueléticas característica del síndrome de Holt-Oram en esta población.

Describir y comparar las edades de diagnóstico de alteraciones genéticas y cardiológicas de los pacientes con Holt-Oram.

Describir los tipos de abordajes terapéuticos que se emplearon en los pacientes con Holt-Oram

## **9. Hipótesis**

### **9.1. Hipótesis de trabajo**

La frecuencia de las alteraciones cardiológicas y musculares encontrada en la población del INP con síndrome de HO, será similar a la descrita en publicaciones de otras latitudes mundiales.

### **9.2. Hipótesis alterna**

La frecuencia de las alteraciones cardiológicas y musculares encontrada en la población del INP con síndrome de HO, tendrá diferencias sustanciales a la descrita en publicaciones de otras latitudes mundiales.

## **10. Material y Métodos**

### **10.1. Tipo y diseño del estudio**

- Tipo de investigación: Clínica
- Por tipo de maniobra: Observacional
- Búsqueda de causalidad: Descriptivos
- Diseño: Serie de casos
- Direccionalidad: Retrospectivo
- Tiempo del estudio: Transversal

## 10.2. **Ámbito geográfico**

El presente estudio se ejecutó en el Instituto Nacional de Pediatría, ubicado en Insurgentes Sur 3700, Insurgentes Cuicuilco, 04530 Ciudad de México, CDMX, en un periodo comprendido del 1 de julio de 2004 al 31 de diciembre del 2016.

## 10.3. **Universo de estudio**

Pacientes diagnosticados en el servicio de genética con defectos de extremidades de tipo radial y con sospecha de síndrome de Holt-Oram.

### 10.3.1. **Tamaño de la muestra y tipo de muestreo**

Se incluyeron todos los casos que cumplieran con los criterios de selección.

## 10.4. **Criterios de selección**

### 10.4.1. **Criterios de inclusión**

Se incluyeron en el estudio los pacientes que cumplieran con todos los siguientes criterios:

1. Paciente con diagnóstico de síndrome de Holt-Oram.
2. Menores de 18 años.
3. Ambos sexos
4. Contar con estudios genéticos de secuenciación del gen TBX5, donde indiquen que las muestras de DNA fueron óptimas en cantidad y calidad.
5. Contar con estudio de ecocardiograma.
6. Que los padres firmaran la carta de consentimiento informado o en su caso, carta de asentimiento para mayores de 12 años, para realización de ecocardiograma y secuenciación del gen TBX5.

### 10.4.2. **Criterios de exclusión**

Se excluyeron del estudio los pacientes que cumplieran con todos los siguientes criterios:

1. No tener estudios de ecocardiograma
2. Sin pruebas de secuenciación genética para el gen TBX5, o aquellos donde se señalaba el resultado como muestra no óptima.
3. Registro de transfusiones de hemocomponente en los 3 meses previos a la realización del estudio genético

### 10.4.3. **Criterios de eliminación**

Fueron retirados para el análisis final los registros de los pacientes que cumpliera alguno de los siguientes criterios:

## 1. Registros médicos incompletos

### 10.5. Variables

Variable	Definición conceptual	Tipo de variable	Medición
<b>Cardiopatía congénita</b>	Anormalidad en la estructura cardiocirculatoria o en la función que abarca el corazón y los grandes vasos y que está presente al momento del nacimiento, aunque se identifique de manera posterior o tardía.	Cualitativa Nominal	1.- CIA-OS 2.- CIA-SV 3.- Canal AV 4.- CIV 5.- SVIH 6.- VCSI 7.- PVM 8.- T Fallot 9.- AP c/CIV 10.- APs/CIV 11.- EP 12.- CoAo 13.- EsubAo 14.- PCA 15.- TC 16.- Anom coronarias 17. DSVD 18.- CATVP 19.- FOP 20.- VU 21.- AM 22.- AT 23.- Ausencia congén de pericardio 24.- I Ao 25.- ERAP 26.- Dextrocardia 27.- Bloqueo AV 28.- Fibrilación auricular 29.- CIA FO
<b>Trastornos musculoesqueléticos</b>	Anormalidad congénita musculoesquelética del eje radial	Cualitativa Nominal	1.- Trifalange 2.- Hipoplasia del brazo 3.- Ausencia de brazo 4.- Brazo bífido o accesorio 5.- Sindactilia 6.- Hipoplasia/agenesia de radio/brazo corto

			<ul style="list-style-type: none"> <li>7.- Hipoplasia/agenesia cubital</li> <li>8.- Sinostosis radial-cubital</li> <li>9.- Hipoplasia del húmero</li> <li>10.- Aplasia de húmero/focomelia</li> <li>11.- Anormalidad clavicular</li> <li>12.- Malformaciones de miembros inferiores</li> <li>13.- polidactilia</li> <li>14. braquidactilia</li> <li>15. defecto transverso mano</li> <li>16 meromelia</li> <li>17. focomelia</li> <li>18. hipoplasia de dedos</li> <li>19. Ausencia del pulgar</li> <li>20. Pulgar flotante</li> <li>21. Defecto transverso de muñeca</li> </ul>
<b>Sexo</b>	Sexo del paciente	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>0. Femenino</li> <li>1. Masculino</li> </ul>
<b>Edad al diagnóstico cardiológico</b>	Tiempo transcurrido entre el nacimiento del paciente y el momento en que se realizó la ecocardiografía diagnóstica	Cuantitativa continua	Meses
<b>Edad al diagnóstico genético</b>	Tiempo transcurrido entre el nacimiento del paciente y el momento en que se realizó el diagnóstico genético	Cuantitativa continua	Meses
<b>Mutación de TBX5</b>	Resultado de la prueba de biología molecular para alteraciones en el gen TBX5	Cualitativa dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>0. No</li> <li>1. Sí</li> </ul>
<b>Familiares afectados</b>	Presencia de alteraciones cardiacas o musculares en familiares de línea directa	Cualitativa nominal (aplican los necesarios)	<ul style="list-style-type: none"> <li>1.- Papá</li> <li>2.- Mamá</li> <li>3.- Hermanos</li> <li>4.- Abuelos paternos</li> <li>5.- Abuelos maternos</li> </ul>
<b>Arritmia</b>	Presencia de alteraciones de la conducción cardiaca	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>0.- Sin arritmia</li> <li>1.- Bloqueo AV</li> <li>2.- Taquicardia</li> </ul>

<b>Tratamiento cardiológico</b>	Tipo de terapéutica empleada con respecto a la patología cardíaca	Cualitativa nominal	1. Vigilancia 2.- Farmacológico 3.- Intervencionista 4.- Quirúrgico
<b>Evolución</b>	Evolución clínica respecto a patología cardíaca	Cualitativa nominal	0.- Falleció 1.- Asintomático 2.- Taquipnea, sudoración y disnea 3.- Taquipnea, sudoración y disnea importantes, poca ganancia de peso 4.- Taquipnea, sudoración y disnea en reposo
<b>Causa de muerte</b>	En caso de fallecimiento, se registró el motivo de la muerte	Cualitativa nominal	1.- Extracardiaca 2.- Choque cardiogénico 3.- Crisis de hipoxia 4.- Arritmia
<b>Hipertensión arterial pulmonar</b>	Diagnóstico de Hipertensión pulmonar	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí

### 10.6. Recolección de datos

Cuando un paciente posee diagnósticos de defectos de las extremidades de tipo radial y se sospecha de síndrome de Holt Oram, es enviado al servicio de genética para realización de revisión clínica, así como y la secuenciación del gen TBX5 en búsqueda de mutaciones nuevas o ya descritas previamente.

Adicionalmente, por parte de cardiología se, realiza ecocardiografía por ecocardiografista pediatra para determinar alteraciones estructurales y funcionales cardíacas.

Toda la información es condensada en registros médicos únicos compartidos para todo el INP en la plataforma electrónica Medsys, y en algunos casos en registros físicos de papel.

Para la presente tesis, los investigadores obtuvieron la información de todo registro médico disponible del paciente (electrónico y físico), capturadas directamente en hoja de cálculo

### 10.7. Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva con determinación de proporciones para las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central cuando se agruparon y resumieron

variables cuantitativas continuas; la distribución normal de los datos fue evaluada mediante la prueba de Shapiro-Wilk (K-S).

Cuando los datos cumplían una distribución normal y homogeneidad de varianzas se empleó la prueba T de student para la comparación de medias, en caso contrario se optaba por la prueba de U de Mann-Whitney.

El contraste de hipótesis fue realizado mediante la prueba de chi-cuadrada, o prueba exacta de Fisher cuando los valores esperados en cualquiera de las celdas de una tabla de contingencia estaban por debajo de 5.

Para identificar la relación entre las edades de diagnóstico cardiaco y genético, se ejecutó un análisis de regresión lineal.

Todos los análisis estadísticos fueron considerados significativos cuando el valor de p fuera menor a 0.05.

#### 10.8. Aspectos éticos y de bioseguridad

- El investigador principal garantiza que este estudio tiene apego a la legislación y reglamento de la Ley General de salud en materia de Investigación para la salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.
- De acuerdo al artículo 17 del Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto está considerado como investigación sin riesgo ya que únicamente implica registro y revisión del expediente clínico físico y electrónico para la obtención de información necesaria.
- Los procedimientos de este estudio se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaran a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantiza que:
  - o Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema a realizar.
  - o Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Local de Investigación y el Comité Local de Ética .
  - o Este protocolo fue realizado por personas científicas calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
- Se respetarán cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

- No existe conflicto de interés ya que no existe ninguna participación por empresas de laboratorios de ninguna otra índole.
- Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultarán registros del expediente clínico físico y electrónico, y no se registrarán datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requiere carta de consentimiento informado.

## 10.9. Recursos, financiamiento y factibilidad

### 10.9.1. Recursos humanos

- Médico residente de pediatría del INP
- Asesores de tesis en diseño de investigación y metodología estadística a cargo de la logística del estudio.

### 10.9.2. Recursos materiales

- Acceso a los registros médicos (físicos y electrónicos)
- Impresora
- Hojas de papel y plumas
- Computadora para el análisis estadístico
- Calculadora

### 10.9.3. Recursos financieros

El estudio fue realizado con recursos institucionales, y la ejecución del mismo no implicó mayor gasto para la institución.

## 11. Resultados

Un total de 43 pacientes fueron incluidos, 55.6% (n=25) del sexo masculino y 44.4% femenino (n=20). De estos, se realizó el análisis particular de los pacientes que presentaban cardiopatías además de las alteraciones musculares por las que fueron enviados al servicio de genética, siendo esta subpoblación conformada por 25 pacientes, el 60% (n=15) del sexo masculino y 40% femenino (n=10).

### 11.1. Edades de diagnóstico

Para la subpoblación con afectaciones cardíacas, e diagnóstico cardiológico se dio en promedio a los 2.3 años (27.7 meses, mediana 5 meses, Figura 1-A), mientras que el diagnóstico genético fue casi al doble a los 4.42 años (53.12 meses, mediana 36 meses, Figura 1-B). Ver detalles en Tabla 1. El sexo del paciente no impactó en la edad de diagnóstico genético (mediana en meses: 60 femenino vs 33 masculino,  $p=0.074$ , Figura 2-A), pero si aumentó ligeramente la edad de diagnóstico para el sexo masculino (mediana en meses: 4 femenino vs 6 masculino,  $p=0.011$ , Figura 2-B).

Tabla 1. Edades de diagnóstico cardiológico y genético en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016.

Estadístico de resumen	Edad al Dx genético (meses)	Edad al Dx cardiológico (meses)
<b>Media</b>	53.12	27.79
<b>Mediana</b>	36	5
<b>Desv. Estándar</b>	46.55	43.54
<b>Mínimo</b>	6	0
<b>Máximo</b>	168	120
<b>Prueba Shapiro-Wilk</b>	0.005	0.000

Figura 1. Histogramas de edades de diagnóstico cardiológico (A) y genético (B) en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016

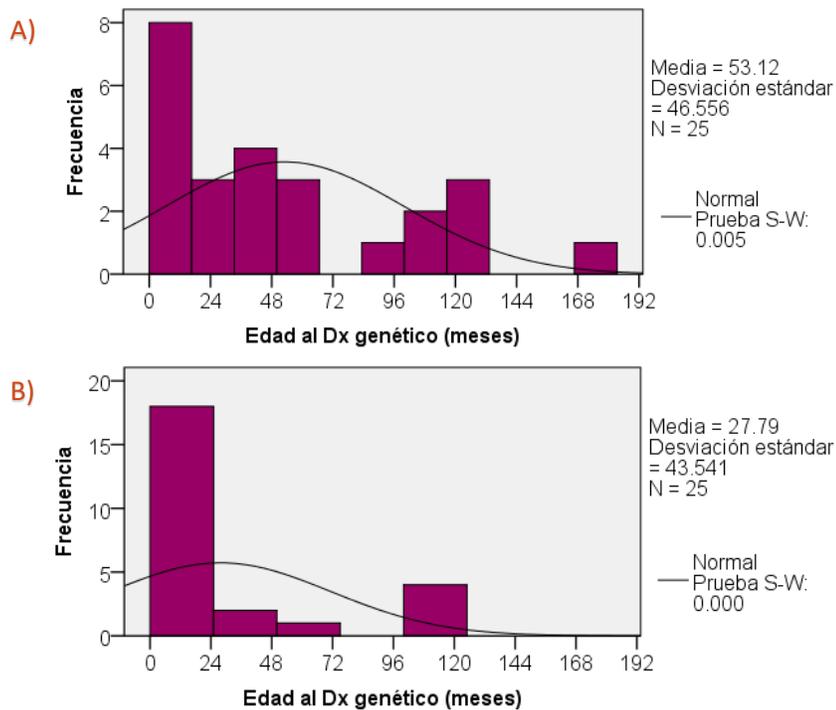
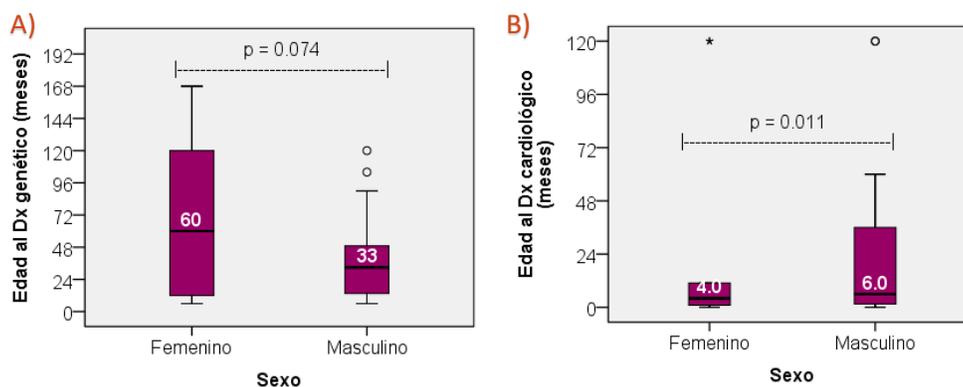
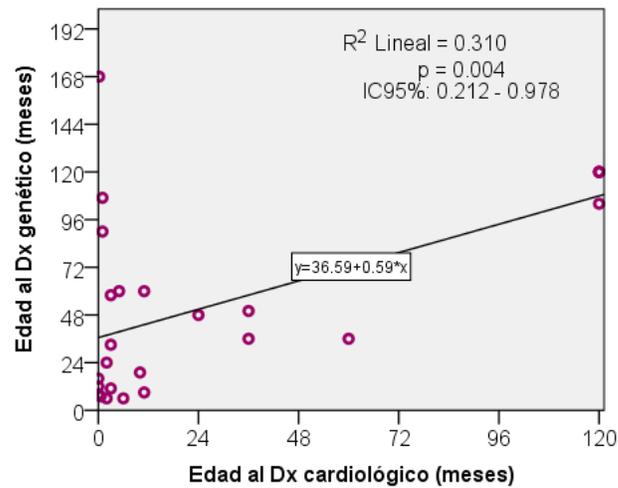


Figura 2. Comparativa por sexo de edad de diagnóstico genético (A) y cardiológico (B) pacientes con HO en el INP durante 2004-2016



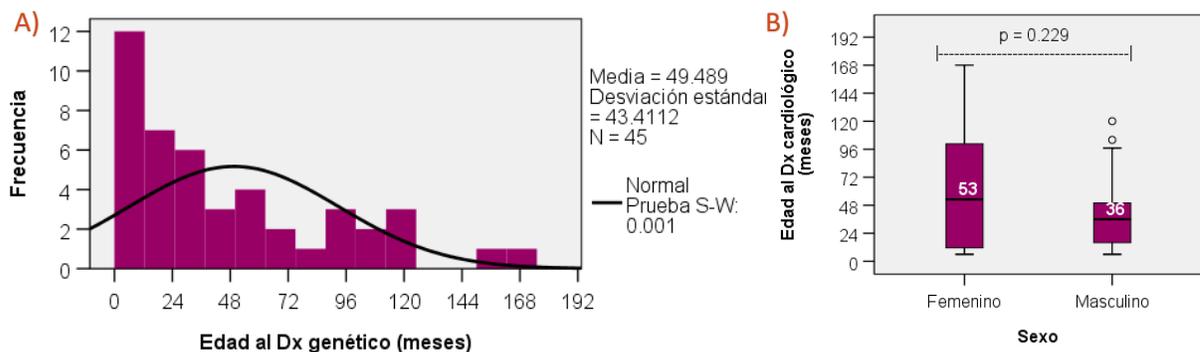
La edad de diagnóstico cardiológico tuvo escasa relación positiva con la edad al diagnóstico genético, existiendo una diferencia entre ambas de aproximadamente 36 meses (regresión lineal:  $y = 36.59 + 0.59(x)$ ;  $R^2 = 0.310$ ,  $p = 0.004$ , IC95%: 0.212-0.978, Figura 3).

Figura 3. Regresión lineal entre las edades de diagnóstico cardiológico y genético pacientes con HO en el INP durante 2004-2016



La media de edad de todos los participantes (con o sin afectaciones cardiacas) fue de 4.1 años (49.89 meses, mediana: 36 meses, Desv. Estándar: 43.4 meses, mínimo: 6 meses, máximo: 168 meses, prueba Shapiro-Wilk:  $p = 0.001$ , Figura 4-A). Al comparar las medianas de edad de diagnóstico genético, esta fue menor de forma no significativa en hombres (36 vs 53 meses,  $p = 0.229$ ).

Figura 4. Edades de diagnóstico genético en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016; frecuencias de forma general (A) y medianas estratificado por sexo (B).



## 11.2. Familiares afectados

En la subpoblación con afectación cardíaca (n=25), el 68% de casos (n=17) tenía familiares afectados, siendo la madre era el familiar afectado más frecuente (16%, n=4, 45% del total de afectados), seguido de hermanos (12%, n=3, 33% del total de afectados) y por último padre (8%, n=2, 22% del total de afectados). El género del paciente no condicionó alteraciones en las frecuencias observadas de familiares afectados ( $p>0.05$ , Tabla 1Tabla 2 y Figura 5).

Tabla 2. Frecuencias de familiares afectados en pacientes con HO que incluía afectación cardíaca en el INP durante 2004-2016.

Familiar afectado / sexo		Femenino			Masculino			Total	
		n=	% fila	% columna	n=	% fila	% columna	n=	%
Ninguno <sup>1</sup>	No	4	50.0	40.0	4	50.0	26.7	8	32.0
	Sí	6	35.3	60.0	11	64.7	73.3	17	68.0
Padre <sup>2</sup>	No	9	39.1	90.0	14	60.9	93.3	23	92.0
	Sí	1	50.0	10.0	1	50.0	6.7	2	8.0
Madre <sup>3</sup>	No	7	33.3	70.0	14	66.7	93.3	21	84.0
	Sí	3	75.0	30.0	1	25.0	6.7	4	16.0
Hermanos <sup>4</sup>	No	10	45.5	100	12	54.5	80.0	22	88.0
	Sí	0	0.0	0.0	3	100	20.0	3	12.0

Pie de Tabla 2: Prueba exacta de Fisher entre sexos: <sup>1</sup> 0.265; <sup>2</sup> 0.500; <sup>3</sup> 0.142; <sup>4</sup> 0.198

Figura 5. Proporción de familiares afectados en pacientes con HO que incluía afectación cardíaca en el INP durante 2004-2016.



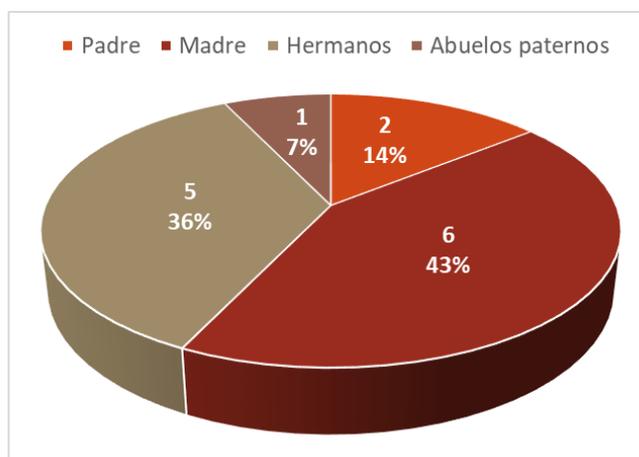
Al analizar todos los casos incluidos (n=45), hubo un pequeño aumento del número de familiares afectados, sin relación estadísticamente relevante entre géneros ( $p>0.05$ , Tabla 3 y Figura 6).

Tabla 3. Frecuencias de familiares afectados en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016.

Familiar afectado / sexo	Femenino			Masculino			Total		
	n=	% fila	% columna	n=	% fila	% columna	n=	%	
Ninguno <sup>1</sup>	No	14	50.0	70.0	14	50.0	56.0	28	62.2
	Sí	6	35.3	30.0	11	64.7	44.0	17	37.8
Padre <sup>2</sup>	No	19	44.2	95.0	24	55.8	96.0	43	95.6
	Sí	1	50.0	5.0	1	50.0	4.0	2	4.4
Madre <sup>3</sup>	No	16	41.0	80.0	23	59.0	92.0	39	86.7
	Sí	4	66.7	20.0	2	33.3	8.0	6	13.3
Hermanos <sup>4</sup>	No	18	45.0	90.0	22	55.0	88.0	40	88.9
	Sí	2	40.0	10.0	3	60.0	12.0	5	11.1
Abuelos paternos <sup>5</sup>	No	20	45.5	100.0	24	54.5	96.0	44	97.8
	Sí	0	0.0	0.0	1	100	4.0	1	2.2

Pie de Tabla 3: Prueba exacta de Fisher entre sexos: <sup>1</sup> 0.258; <sup>2</sup> 0.697; <sup>3</sup> 0.231; <sup>4</sup> 0.608

Figura 6. Proporción de familiares afectados en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016.



### 11.3. Alteraciones musculo esqueléticas

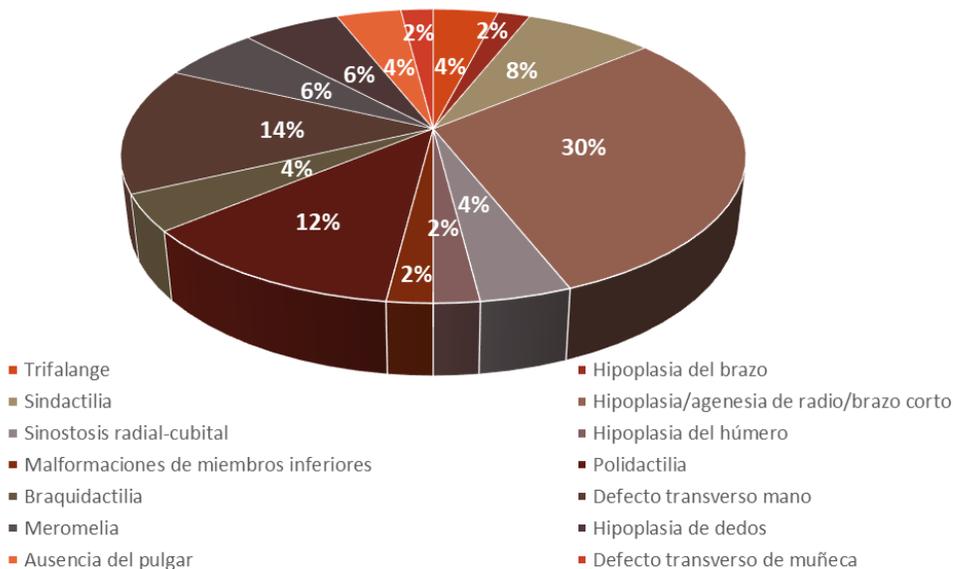
Todos los pacientes incluidos tuvieron alguna alteración musculoesquelética, las frecuencias se detallan en la Tabla 4 y Figura 7, siendo la más frecuente la hipoplasia/agenesia de radio (brazo corto) (n=15, 30%), seguida del defecto transverso mano (n=7, 14%) y polidactilia (n=6, 12%). Ninguna se presentó de mayor manera en algún sexo (Prueba exacta de Fisher: p>0.05).

Tabla 4. Alteraciones musculoesqueléticas observadas en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016.

Alteración musculoesquelética	Femenino		Masculino		Total		Valor de p
	n=	% fila	n=	% fila	n=	%	

Trifalange	1	50.0	1	50.0%	2	4	0.697
Hipoplasia del brazo	0	0.0	1	100	1	2	0.556
Sindactilia	1	25.0	3	75.0	4	8	0.394
Hipoplasia/agenesia de radio/brazo corto	6	40.0	9	60.0	15	30	0.460
Sinostosis radial-cubital	2	100	0	0	2	4	0.192
Hipoplasia del húmero	0	0.0	1	100	1	2	0.556
Malformaciones de miembros inferiores	1	100	0	0	1	2	0.444
Polidactilia	1	16.7	5	83.3	6	12	0.152
Braquidactilia	0	0	2	100	2	4	0.303
Defecto transverso mano	4	57.1	3	42.9	7	14	0.371
Meromelia	2	66.7	1	33.3	3	6	0.415
Hipoplasia de dedos	1	33.3	2	66.7	3	6	0.585
Ausencia del pulgar	2	100	0	0	2	4	0.192
Defecto transverso de muñeca	1	100	0	0	1	2	0.444
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>44</b>	<b>28</b>	<b>56</b>	<b>50</b>	<b>100</b>	

Figura 7. Proporción de las alteraciones musculoesqueléticas observadas en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016.

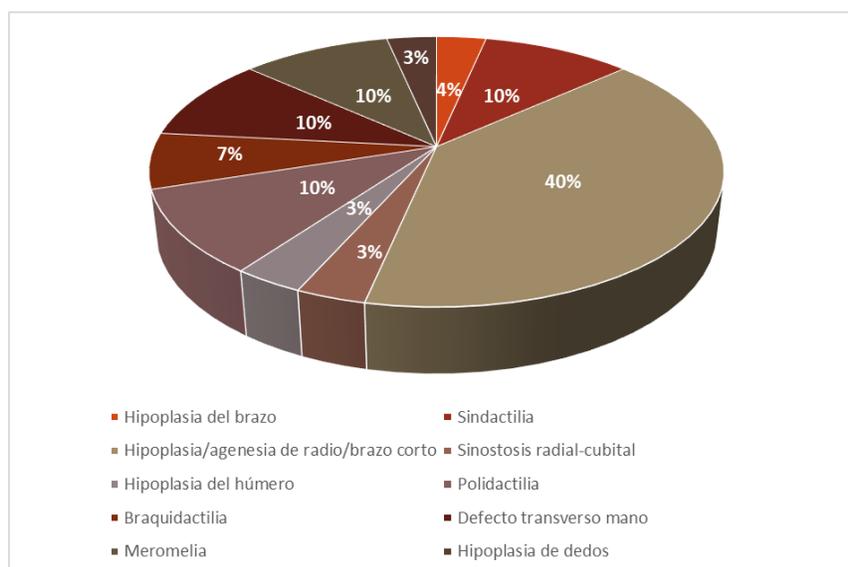


El análisis de la subpoblación de infantes con HO con afectación cardíaca (n=25) presentó un menor número de casos con alteraciones musculoesqueléticas, aunque la mayoría de estas continuo siendo la hipoplasia/agenesia de radio (brazo corto) (n=12, 40%), seguida con el mismo número de casos (n=3, 10%) por defecto: sindactilia, polidactilia, defecto transverso mano y meromelia (Tabla 5 y Figura 8); el sexo del paciente tampoco influyó en las frecuencias de alteraciones para esta subpoblación (Prueba exacta de Fisher:  $p > 0.05$ ).

Tabla 5. Alteraciones musculoesqueléticas observadas en pacientes con HO con afectación cardíaca en el INP durante 2004-2016.

Alteración musculoesquelética	Femenino		Masculino		Total		Valor de p
	n=	% fila	n=	% fila	n=	%	
Hipoplasia del brazo	0	0.0	1	100	1	3.3	0.600
Sindactilia	1	33.3	2	66.7	3	10	0.654
Hipoplasia/agenesia de radio/brazo corto	4	33.3	8	66.7	12	40	0.404
Sinostosis radial-cubital	1	100	0	0.0	1	3.3	0.400
Hipoplasia del húmero	0	0.0	1	100	1	3.3	0.600
Polidactilia	1	33.3	2	66.7	3	10	0.654
Braquidactilia	0	0.0	2	100	2	6.6	0.350
Defecto transverso mano	2	66.7	1	33.3	3	10	0.346
Meromelia	2	66.7	1	33.3	3	10	0.346
Hipoplasia de dedos	1	100	0	0.0	1	3.3	0.400
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>40</b>	<b>18</b>	<b>60</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	

Figura 8. Proporción de las alteraciones musculoesqueléticas observadas en pacientes con HO con afectación cardíaca en el INP durante 2004-2016.



#### 11.4. Alteraciones cardíacas

Veinticinco pacientes con HO tuvieron alteraciones cardíacas, y las frecuencias de estas se resumen en la Tabla 6 y Figura 9. El trastorno anatómico cardíaco más frecuente fue CIA-OS y CIV con 10 casos cada uno (28.5%), destacando que casi la totalidad de CIV fueron de sexo masculino (1 vs 9,

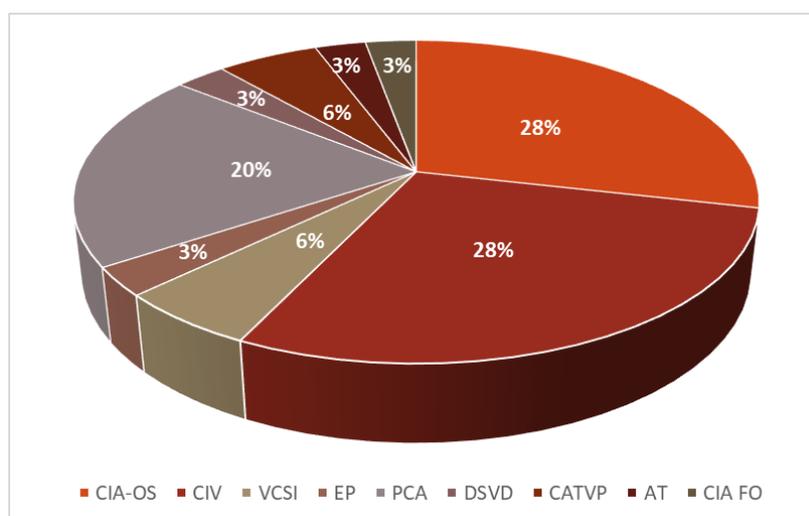
p=0.016). El resto de las alteraciones se presentó en frecuencias menores y sin predominio por algún sexo.

No se documentaron alteraciones del ritmo cardiaco en los casos analizados. Hubo 3 casos (12%) que desarrollaron hipertensión arterial pulmonar, todos de sexo masculino.

Tabla 6. Alteraciones cardiacas observadas en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016.

Alteración cardiaca	Femenino		Masculino		Total		Valor de p
	n=	% fila	n=	% fila	n=	%	
CIA-OS	3	30.0%	7	70.0%	10	28.5	0.341
CIV	1	10.0%	9	90.0%	10	28.5	0.016
VCSI	1	50.0%	1	50.0%	2	5.7	0.650
EP	1	100.0%	0	0.0%	1	2.9	0.400
PCA	2	28.6%	5	71.4%	7	20	0.399
DSVD	1	100.0%	0	0.0%	1	2.9	0.400
CATVP	2	100.0%	0	0.0%	2	5.7	0.150
AT	1	100.0%	0	0.0%	1	2.9	0.400
CIA FO	0	0.0%	1	100.0%	1	2.9	0.600
<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>34.3</b>	<b>23</b>	<b>65.7</b>	<b>35</b>	<b>100</b>	

Figura 9. Proporción de las alteraciones cardiacas observadas en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016.



Respecto a estas patologías cardiacas mencionadas antes, el manejo terapéutico más habitual fue el farmacológico (n=11, 35.5%), seguido de manejos expectantes (n=10, 32.3%). Fue notable observar que de los 6 casos que requirieron manejo quirúrgico, 5 de ellos (83.3%) fueron del sexo femenino (p=0.023) (Tabla 7).

Tabla 7. Terapéuticas empleadas respecto a las alteraciones cardiacas en pacientes con HO en el INP durante 2004-2016.

Manejo terapéutico	Femenino		Masculino		Total		Valor de p
	n=	% fila	n=	% fila	n=	%	
Vigilancia	4	40	6	60.0	10	32.3	0.659
Farmacológico	4	36.4	7	63.6	11	35.5	0.534
Intervencionista	0	0	4	100	4	12.8	0.108
Quirúrgico	5	83.3	1	16.7	6	19.4	0.023

### 11.5. Evolución

El 80% de los menores (n=20) permaneció asintomático durante las consultas subsecuentes, cuatro de ellos (16%) presentaron taquipnea, sudoración y disnea, y un único caso (4%) taquipnea, sudoración y disnea importantes, además de poca ganancia de peso (Tabla 8).

Tabla 8. Evolución clínica respecto a los problemas cardiacos de los pacientes con HO en el INP durante 2004-2016.

Evolución clínica	Femenino			Masculino			Total	
	n=	% fila	% columna	n=	% fila	% columna	n=	%
Asintomático	8	40	80	12	60	80	20	80
Taquipnea, sudoración y disnea	1	25	10	3	75	20	4	16
Taquipnea, sudoración y disnea importantes, poca ganancia de peso	1	100	10	0	0	0	1	4
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>40</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>60</b>	<b>100</b>	<b>25</b>	<b>100</b>

## 12. Discusión

TBX5 se expresa en el epicardio, miocardio y endocardio de corazones embrionarios y adultos, expresándose particularmente en las paredes y tabiques libres de las cuatro cámaras durante el desarrollo; sin embargo, la expresión auricular es mucho mayor que la ventricular, además también está presente en los apéndices auriculares, seguida de los pulmones, el ventrículo izquierdo y el esófago. TBX5 está ausente en el desarrollo del tracto de salida del corazón, las válvulas AV.

En tejidos extracardiacos, a partir de modelos animales, sabemos que durante la embriogénesis TBX5 se expresa en el mesodermo de la placa lateral dando lugar a la extremidad anterior, así como en el mesénquima del arco mandibular, la tráquea, el pulmón, y en la pared del cuerpo del tórax.<sup>21</sup>

Teniendo esta información es posible comprender mejor el espectro de alteraciones cardíacas que se presentan ante alteraciones en su expresión, como ocurre en el síndrome HO.

Desde los primeros reportes del síndrome HO se ha hecho énfasis en la penetrancia completa de las malformaciones de los miembros superiores, mientras que las alteraciones cardíacas no se presentan en todos los casos y suelen ocurrir en aproximadamente el 76% de casos,<sup>4,21,22</sup> siendo esta todavía más escasa en nuestra serie, de apenas el 55.6% (n=25).

Resultado sustancialmente llamativo el hecho que absolutamente ninguno de los casos presentados tuviera evidencia de mutación en TBX5. Al respecto, la sensibilidad de las pruebas genéticas TBX5 para HO no está clara. Varios estudios informan de una baja tasa de detección (22–35%) de mutaciones TBX5 en pacientes remitidos con sospecha clínica de HO. Sin embargo, cuando se aplican criterios fenotípicos estrictos para HO, esta tasa de detección se eleva hasta el 74%.<sup>20</sup> Aunado a esto, tenemos el hecho que para 2018 se habían contabilizado 103 alteraciones en la codificación, splicing, y secuencias regulatorias de TBX5, y cada día se hacen más reportes de nuevas mutaciones,<sup>21</sup> incluso se han documentado casos de duplicaciones patológicas de TBX5 que originó un HO atípico.<sup>12</sup> Se han reportado varios casos en los que los defectos en el corazón o las extremidades parecen más graves en un tejido que en el otro, lo que sugiere una posible función específica del tejido para distintos dominios de la proteína. Si bien los mecanismos subyacentes de estos defectos “sesgados” no se han identificado, algunos modelos proponen que las diferencias en las parejas de unión y el reconocimiento de motivos de unión son los responsables de estos fenotipos diferenciados.<sup>21,23</sup>

Martínez-Cañamero y colegas, a propósito de un caso atípico de HO en una familia española donde no se encontraron mutaciones de TBX5, pero sí duplicaciones que se tradujeron en un fenotipo atípico de HO, hace la recomendación de que además de la prueba de identificación de TBX5, se ejecuten técnicas de MLPA para buscar deleciones o duplicaciones alteren de alguna forma a TBX5<sup>24</sup> Situaciones similares a esto ya habían sido reportadas<sup>25, 26</sup>

Esta es justamente una de las mayores áreas de oportunidad del INP, donde actualmente en los pacientes con sospecha de HO, únicamente se ejecutan pruebas para detección de mutaciones en el gen, haciendo falta los demás estudios ampliados, aunque gracias al manejo multidisciplinario estos pacientes son manejados satisfactoriamente.

Por estos motivos resulta esencial recordar que en el manejo de los pacientes con sospecha de HO involucra un enfoque de equipo multidisciplinario, con especialistas en genética médica, cardiología y ortopedia, incluido un especialista en cirugía de la mano. Se deben incluir evaluaciones en el diagnóstico inicial para establecer el alcance de la enfermedad. La afectación de las extremidades se determina mediante cuidadoso examen físico. Si la afectación de las extremidades no es muy obvia, se pueden realizar radiografías de las extremidades superiores y de las manos para detectar

anomalías sutiles de los huesos del carpo. La ecocardiografía es el procedimiento de elección para definir la presencia de defectos septales u otras anomalías cardíacas estructurales. El ECG también se recomienda para la detección de la enfermedad de conducción cardíaca.<sup>22,27</sup>

Los ortopedistas pueden guiar a las personas en las decisiones sobre la cirugía para mejorar la función de las extremidades superiores y las manos, así como las opciones de terapia física y ocupacional. Aquellos individuos nacidos con malformaciones severas de las extremidades superiores pueden ser candidatos para cirugía como la policización (creación de un dedo en forma de pulgar moviendo otro dedo en la posición tenar) en el caso de aplasia / hipoplasia del pulgar, para mejorar la función.<sup>22,27</sup>

La mediana de edad de diagnóstico cardiológico fue a los 5 meses de vida, mientras que el diagnóstico genético ocurrió con una mediana a los 3 años; el sexo del paciente influyó de forma mínima, observándose que la mediana de mediana (4 meses) y la dispersión de datos fue menor en mujeres que en hombre (5 meses) para el diagnóstico cardiológico. Bajo este mismo orden de ideas, es interesante ver que en para el diagnóstico genético, la mediana y dispersión de datos fue menor en hombres que en mujeres (36 vs 53 meses), esto quizá sea artefacto del hecho que una vez confirmada la alteración cardíaca, se acelera el actuar médico a fin de determinar la causa del mismo, y por tanto la consulta por el servicio de genética llega al diagnóstico antes que en las mujeres en donde al no existir evidencia de problemas cardíacos, se tienen más diagnósticos diferenciales y un consecuente retraso en la impresión diagnóstica final de HO.

Respecto al seguimiento, la vigilancia es crítica, se recomienda incluir un electrocardiograma anual, y si el paciente tiene una anomalía de conducción, se debe considerar un monitoreo Holter anual. Finalmente, aquellos pacientes con defectos septales deben hacerse un ecocardiograma cada 1-5 años.<sup>22,28</sup>

A pesar del patrón de herencia autosómica dominante del HO, se reporta que solo el 15% de los familiares suelen estar afectados, aunque autores como Spiridion et al discuten que esta proporción de familiares afectados se debe más a sesgos como lo son:<sup>28</sup>

- 1) Búsqueda no exhaustiva de las manifestaciones clínicas, particularmente ausencia de estudios radiológicos para identificar alteraciones de los miembros superiores que permanecen fuera del alcance de la simple valoración física.
- 2) Muerte temprana, incluso previa al desarrollo de síntomas mayores
- 3) Fenotipo moderado, donde los síntomas se desarrollan insidiosamente hasta edad adulta.

Por esto, el mismo grupo recomienda en primera instancia que los análisis genéticos de TBX5 se amplíen a familiares de primer grado, solamente cuando el paciente en estudio resultó positivo a la prueba, en caso contrario, se sugiere ampliar la batería de estudios paraclínicos (ecocardiograma, electrocardiograma, y radiografía de muñeca) para la auténtica detección de familiares afectados.<sup>28</sup> En nuestra población analizada el 37.8% (n=17) de los casos reportaron familiares afectados, no se aplicaron paraclínicas adicionales para ampliar la búsqueda de las reportadas de primera mano por la misma familia. Cuando se analiza la subpoblación con afectaciones cardíacas el porcentaje de

familiares afectados se elevó hasta el 68%. Para ambos casos el familiar directo mayormente afectado fue la madre.

Al respecto del tema de los familiares afectados, debemos recordar que el patrón de HO es mediante herencia mendeliana clásica por un rasgo autosómico dominante, por lo que ante una pareja sin historial previo de mutaciones con un hijo portador de HO, se trata de una mutación *de novo*, y tienen el mismo riesgo de tener un segundo hijo con HO que la población general,<sup>21</sup> de hecho, se estima que el 85% de los casos de HO son debidos a mutaciones *de novo*.<sup>16</sup> Esto último es concordante con nuestro datos, donde el 20.9% (n=9) y el 24% (n=6) de los cardiópatas, tenían antecedentes familiares de madre, padre o abuelos (de forma independiente a madre/padre). El 9.3% (n=4) de los pacientes (8%, n=2) tuvieron hermanos afectados, a pesar de que ambos padres o abuelos no tenían alteraciones, aunque esta observación pudiera estar sesgada debido a que no se corroboró con paraclínicos la presencia/ausencia de afectación en los padres y fue validado únicamente en el fenotipo y la exploración física durante la consulta de genética, lo cual pudiera suponer que algunos padres de estos pacientes con hermanos afectados en realidad tuvieron una alteración genética con baja expresividad.

La alteración congénita cardíaca más frecuente reportada en el mundo para HO es la CIA-OS,<sup>16,28</sup> lo cual también ocurrió en los registros revisados, siendo el 28.5% del total de las cardiopatías, empatada con la CIV, lo cual también concuerda con la bibliografía revisada.<sup>20,21</sup> La explicación fisiopatológica postulada para la CIA es que *Sonic hedgehog* (Shh) es secretado por el endodermo pulmonar y actúa mediante vías dependientes de factores de transcripción GLI para orquestar la septación auricular, a su vez GLI interactúa con TBX5 para coactivar blancos moleculares como *Osr1* y *Foxf1*; al estar alterado TBX5 no se puede continuar con la vía de activación, ocurriendo así los defectos de septación.<sup>21</sup> En el caso de la CIV, aún no están claras las vías de interferencia de TBX5, e incluso resulta paradójico, ya que normalmente TBX5 se expresa solamente del lado izquierdo del corazón para guiar adecuadamente la cavitación y septación, y cuando ocurre una sobreexpresión en ambos lados del corazón es cuando ocurren los defectos del septo interventricular, y en el caso de HO ocurre lo contrario, una mutación que en esencia debería de evitar su acción.<sup>21</sup>

Al respecto de las alteraciones musculares, presentes en todos los casos presentados, la más común fue la hipoplasia/agenesia de radio (30%, n=15), esta mayoría se conservó en la subpoblación que también presentó malformaciones cardíacas. La frecuencia de las demás alteraciones halladas fue bajo (<14%). Los defectos de la mano y los dedos deben incluir defectos del pulgar para el diagnóstico de Holt-Oram, mientras que los defectos del antebrazo se asocian principalmente con alteraciones del radio,<sup>21,29</sup> nuestro estudio comparte esa observación, en donde las alteraciones del antebrazo fue por malformación del radio, y el resto de casos con defectos anatómicos de mano/dedos, estuvo involucrado el dedo pulgar. Muchos autores han señalado que de las manifestaciones musculo esqueléticas del HO, las alteraciones de los dedos, particularmente las que involucren el pulgar son las más frecuentes, como lo evidencia el trabajo de Barisic et al, que tomo los registros europeos de HO durante 21 años, y observó que el 100% de casos tuvieron alteraciones

del pulgar, y la hipoplasia del radio estuvo presente solo en 49.2% de los casos;<sup>4,29</sup> nuestra población tiene una similar prevalencia de la hipoplasia de radio, pero en total contraposición a las alteraciones del pulgar, que fueron menores al 14%.

El sexo del paciente no impacto en la frecuencia de las alteraciones de nuestra población, para lo cual también tenemos puntos de vista encontrados en los reportes mundiales, algunos como el previamente citado de Barisic et al, dicen que el sexo no influye;<sup>4</sup> mientras que publicaciones más antiguas apuntaban a que los defectos óseos eran más severos en las mujeres, pero ocurrían el número de huesos afectados era mayor en hombres.<sup>29,30</sup>

No se encontraron registros de fallecimiento de ninguno de los portadores de HO, y centrándonos en los casos con alteraciones cardiacas que tienen un riesgo mayor, observamos que en un tercio de caso solamente se tuvo manejo expectante, un tercio más bastaron con medidas farmacológicas, y el tercio restante si amerito manejo quirúrgico, siendo exitosos estos manejos ya que en los seguimiento el 80% de casos se reportaba asintomático, solo 3 casos tuvieron datos de deterioro de las funciones anatómicas.

### **13. Conclusión**

El síndrome de Holt-Oram es una enfermedad huérfana de origen genético autosómico dominante, aunque la mayoría de casos son debidas a alteraciones *de novo* del gen TBX5, que hasta ahora se postula como el causante de todo el síndrome. Debido a la rareza de la patología, se dispone principalmente de reportes de casos aislados, la mayor revisión de casos incluye 73 casos; para México y toda Latinoamérica no existe una publicación similar, y esta obre constituye así un primer esfuerzo para describir la ocurrencia de la enfermedad.

Las alteraciones cardiacas ocurrieron en frecuencias similares a las reportadas en otros países. Las más frecuentes fueron CIA y CIV, mientras que para las alteraciones musculo esqueléticas se tuvo de forma diferencial al resto de series, una menor predominancia de las alteraciones de la mano/dedos.

### **14. Bibliografía**

1. Gondres Argote R, Socorro Febles D, Rondón García OV, Melo Vítores M. *Síndrome de Holt y Oram. Presentación de Un Caso*. Editorial Ciencias Médicas; 2000.
2. Martínez-Quintana E, Rodríguez-González F. Síndrome de Holt Oram e hipertensión arterial

pulmonar. *Radiologia* 2012;54:470-472.

3. Fernández García-Moya L, Lapunzina Badía P, Delicado Navarro A, et al. Síndrome de Holt-Oram: Caracterización de una nueva mutación. *An Pediatr* 2006;64:578-582.
4. Barisic I, Boban L, Greenlees R, et al. Holt Oram syndrome: a registry-based study in Europe. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:156.
5. Basson CT, Cowley GS, Solomon SD, et al. The clinical and genetic spectrum of the holt-oram syndrome (heart-hand syndrome). *N Engl J Med* 1994;330:885-891.
6. Kumar V, Agrawal V, Jain D, Shankar O. Tetralogy of Fallot with Holt-Oram syndrome. *Indian Heart J* 2012;64:95-98.
7. Dias RR, Albuquerque JMAC, Pereira AC, et al. Holt-Oram syndrome presenting as agenesis of the left pericardium. *Int J Cardiol* 2007;114:98-100.
8. Reamon-Buettner SM, Borlak J. TBX5 mutations in Non-Holt-Oram Syndrome (HOS) malformed hearts. *Hum Mutat* 2004;24:104-104.
9. Postma A V, van de Meerakker JBA, Mathijssen IB, et al. A gain-of-function TBX5 mutation is associated with atypical Holt-Oram syndrome and paroxysmal atrial fibrillation. *Circ Res* 2008;102:1433-1442.
10. Bossert T, Walther T, Gummert J, et al. Cardiac malformations associated with the Holt-Oram syndrome--report on a family and review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 2002;50:312-314.
11. Mori AD, Bruneau BG. TBX5 mutations and congenital heart disease: Holt-Oram syndrome revealed. *Curr Opin Cardiol* 2004;19:211-215.
12. Kimura M, Kikuchi A, Ichinoi N, Kure S. Novel TBX5 duplication in a Japanese family with Holt-Oram syndrome. *Pediatr Cardiol* 2015;36:244-247.
13. Martínez-García M, Lorda-Sanchez I, García-Hoyos M, et al. [Holt-Oram syndrome: study of 7 cases]. *Med Clin (Barc)* 2010;135:653-657.
14. Murga-Eizagahevarria N, Garcia-Barcina M, Sarasola Diez E. Síndrome de Holt Oram. Descripción de una familia afectada sin mutación del gen TBX5 ni manifestaciones en un probable transmisor. *Rev Española Cardiol* 2011;64:1225-1226.
15. Huang T. Current advances in Holt-Oram syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:691-695.
16. Loya-García BE, Montesano-Delfín JR, Guízar-Mendoza JM, et al. Síndrome de Holt-Oram asociado con hipertensión portal. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2009;47:421-426.
17. Chrysostomidis G, Kanakis M, Fotiadou V, et al. Diversity of congenital cardiac defects and skeletal deformities associated with the Holt-Oram syndrome. *Int J Surg Case Rep* 2014;5:389-392.
18. Garavelli L, De Brasi D, Verri R, et al. Holt-Oram syndrome associated with anomalies of the feet. *Am J Med Genet A* 2008;146A:1185-1189.

19. Paladini D, Tiesi M, Buffi D, Tuo G, Marasini M. Unexplained right atrial enlargement may be a sign of Holt-Oram syndrome in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43:475-476.
20. McDermott DA, Bressan MC, He J, et al. TBX5 Genetic Testing Validates Strict Clinical Criteria for Holt-Oram Syndrome. *Pediatr Res* 2005;58:981-986.
21. Steimle JD, Moskowitz IP. TBX5: A Key Regulator of Heart Development. *Curr Top Dev Biol* 2017;122:195-221.
22. Krauser AF, Schury MP. *Holt Oram Syndrome.*; 2020.
23. Isphording D, Lylek AM, Yeung J, Mischel A, Simon H-G. T-box genes and congenital heart/limb malformations. *Clin Genet* 2004;66:253-264.
24. Martínez-Cañamero A, Expósito-Montes J, Natividad-Pedreño M, et al. Duplicación de todos los exones del gen TBX5 en una familia española con síndrome de Holt-Oram. *Genética Médica y Genómica* 2017;1:34-39.
25. Kimura M, Kikuchi A, Ichinoi N, Kure S. Novel TBX5 Duplication in a Japanese Family with Holt–Oram Syndrome. *Pediatr Cardiol* 2015;36:244-247.
26. C P, L S, D M, L B, H C. TBX5 Intragenic Duplication: A Family With an Atypical Holt-Oram Syndrome Phenotype. *Eur J Hum Genet* 2012;20.
27. Sinha P, Jain M, Jain S. *Holt-Oram Syndrome: A Rare Case Report.*; 2017.
28. Spiridon MR, Petris AO, Gorduza EV, et al. Holt-Oram Syndrome With Multiple Cardiac Abnormalities. *Cardiol Res* 2018;9:324-329.
29. Smith AT, Sack GH, Taylor GJ. Holt-Oram syndrome. *J Pediatr* 1979;95:538-543.
30. Poznanski AK, Gall JC, Stern AM. Skeletal manifestations of the Holt-Oram syndrome. *Radiology* 1970;94:45-53.