

A Síndrome de Holt-Oram Revisitada. Dois Casos em Uma Mesma Família

José Dario Frota Filho, Wagner Pereira, Tiago Luiz Luz Leiria, Mario Vallenias, Paulo E. Leães, Celso Blacher, Eraldo Lúcio, Fernando A. Lucchese

Porto Alegre, RS

A síndrome de Holt-Oram, descrita em 1960 como uma doença cardíaca familiar associada a mal formações esqueléticas, conta entre os achados mais importantes a comunicação interatrial, distúrbios da condução atrio-ventricular, hipoplasia vascular e mal formações músculo-esqueléticas dos membros superiores. Relatamos dois casos desta síndrome em uma mesma família, discutindo a variabilidade dos achados músculo-esqueléticos e a associação destes com os defeitos morfológicos cardíacos. A ocorrência de eosinofilia em ambos os casos, não encontrada na literatura, é também relatada.

Mary Holt e Samuel Oram¹ descreveram pela primeira vez esta síndrome em 1960, tendo sido posteriormente relatados por vários autores cerca de 200 casos até o momento. O comprometimento do sistema cardiovascular e esquelético tem motivado várias denominações, como síndrome da mão-coração, coração-membro superior e membro superior cardiovascular, entre outras. A denominação de síndrome de Holt-Oram se deveu a McKusick² por ocasião da descrição de caso acometendo mãe e filha.

A etiologia baseia-se na expressão de um gene autosômico dominante mutante (TBX5) encontrado no cromossomo 12q24.1³. Os critérios para diagnóstico desta síndrome são as anormalidades referentes ao primeiro quirodáctilo (trifalanga, hipoplasia ou aplasia) e doença cardíaca congênita. As anormalidades cardíacas mais frequentes são: comunicação interatrial e arritmias, ambas presentes nos dois casos relatados.

Caso 1 - Paciente masculino, 23 anos, estatura de 1,66m e 50kg de peso, com queixas de palpitações e lipotímias. Apresentava agenesia do primeiro quirodáctilo e da região tenar bilateral, ausência bilateral da prega tenar, pronosupinação ausente à direita e com limitação à esquerda, restrição da movimentação ativa dos punhos durante a flexão e pectus excavatum (fig. 1). À ausculta cardíaca havia desdo-

bramento fixo da segunda bulha (B2) e sopro sistólico 4+/6+ com epicentro no foco pulmonar. O eletrocardiograma revelou ritmo atrial ectópico, bloqueio incompleto do ramo direito do feixe de His e crescimento ventricular direito. Ao ecocardiograma ficaram evidenciados grande comunicação interatrial tipo ostium secundum com repercussão hemodinâmica, aumento das cavidades direitas, hipertensão arterial pulmonar (pressão sistólica igual a 59mmHg) e leve regurgitação tricúspide. Havia eosinofilia de 31%. A cirurgia confirmou os achados descritos.

Caso 2 - Paciente masculino, 19 anos, estatura de 1,65m e 50Kg de peso, com queixas de palpitações e lipotímia. Nos últimos meses vinha sentindo acelerações no coração seguidas de ritmo lento (sic) com sensação de morte iminente, ocorrendo pelo menos duas vezes por semana. Apresentava disgenesia bilateral de antebraços e mãos, ausência de pregas cutâneas inter-falangeanas e tenares, ausência do primeiro quirodáctilo, mãos rotadas lateralmente e abduzidas, limitação total da pronosupinação bilateral, desvio do eixo dos punhos limitando a adução e abdução, atrofia da musculatura flexora dos dedos e pectus excavatum (fig. 2). À ausculta havia frequência cardíaca irregular de aproximadamente 43bpm, hiperfonese de B2 porém sem desdobramento e sopro sistólico 6+/6+ audível em todo o precórdio, com epicentro no foco pulmonar. Não se conseguiu palpar pulsos radiais e ulnares, mas a perfusão dos membros superiores era adequada. No eletrocardiograma ficaram evidenciados ritmo atrial ectópico, extra-sístoles ventriculares em salva, bloqueio atrioventricular de segundo grau tipo Mobitz I e bloqueio incompleto do ramo direito do feixe de His. Ao ecocardiograma havia grande comunicação interatrial tipo ostium secundum com repercussão hemodinâmica, aumento das cavidades direitas, hipertensão arterial pulmonar e dilatação do seio coronariano por provável drenagem de veia cava superior esquerda. Havia eosinofilia de 31%. A cirurgia confirmou os achados descritos.

Antecedentes familiares e genealogia - O heredograma (fig. 3) evidencia pai e mãe não consanguíneos (I) que tiveram cinco filhos (II), sendo três do sexo masculino e dois do feminino. O pai, já falecido, fora submetido a cirurgia cardíaca há vários anos, porém o prontuário hospitalar e o certificado de óbito não permitiram elucidar a cardiopatia nem a causa de morte. Um irmão do paciente, também falecido subitamente, apresentava cardiopatia congênita (sic) e

Hospital São Francisco da Santa Casa de Porto Alegre
Correspondência: José Dario Frota F^o - Rua Freitas Cabral 305/602 - 90690-130
Porto Alegre, RS
Recebido para publicação em 29/10/98
Aceito em 23/6/99



Fig. 1- Ausência dos polegares.



Fig. 2- Hipoplasia radio-umeral e ausência dos polegares.

também a falta de informações em registros oficiais não permitiu concluir pela etiologia, nem a causa da morte. Existe o relato de que outra irmã dos pacientes apresenta limitação de movimentos dos punhos. Além disso, um dos pacientes casou-se com mulher não consanguínea, resultando duas filhas, das quais uma delas apresenta problemas nos polegares (sic). Nenhum dos outros componentes da genealogia foi examinado até o presente momento, e portanto faltam outros elementos complementares da síndrome. No heredograma da figura 3, os portadores da síndrome de Holt-Oram foram representados por quadrados negros e os prováveis afetados foram representados por círculos negros.

Procedimento cirúrgico - Ambos foram operados na mesma data e a cirurgia consistiu de atrioseptoplastia com remendo de pericárdio bovino, durante circulação extracorpórea rotineira. A recuperação pós-operatória foi normal. No caso 2, foi implantado marcapasso endocavitário definitivo bicameral (DDD) antes da alta, devido a sintomatologia previa e às alterações no eletrocardiograma. O caso 1 deverá ser acompanhado ambulatorialmente para avaliar a necessidade de implante definitivo de marca-passo futuramente.

Discussão

Starke⁴ e cols. e Gall⁵ e cols. publicaram, relatos de casos da síndrome de Holt-Oram em famílias, mas a literatura apresenta também descrições de casos isolados⁶. Mais recentemente, os trabalhos se voltaram para o estudo genéti-

co-clínico desta síndrome, associando as alterações morfológicas com um gene autossômico dominante mutante (TBX5), encontrado no braço longo do cromossomo 12q24.1³. Até o momento, não se conseguiu estabelecer correlação entre a severidade das alterações dos membros superiores e as alterações cardiovasculares⁷.

As anomalias cardíacas mais frequentes são a comunicação interatrial e as arritmias⁸ e, dentre as primeiras, a comunicação interatrial do tipo ostium secundum está presente em 34% dos casos⁹. No caso 2, o achado cirúrgico revelou uma comunicação interatrial medindo aproximadamente 6x4cm em seus maiores eixos ortogonais, o que pode resultar na prática em ausência de septo interatrial, conforme também descrito por Bernard e cols.¹⁰. Alterações da condução do estímulo cardíaco, como descritos nos dois casos apresentados, são também referenciados pela literatura⁷. O caso 2 apresentava drenagem da veia cava superior esquerda no seio coronário, comprovada durante a cirurgia. A hipertensão arterial pulmonar pode estar presente em significativo número de casos, geralmente secundária ao hiperfluxo pulmonar resultante da comunicação interatrial, conforme constatada nos dois casos, embora possa ser também primária¹¹.

As malformações esqueléticas poupam sempre os membros inferiores e isto se explica pelo fato do gene mutante interferir na diferenciação embrionária durante a quarta e a quinta semanas de gestação, quando os membros inferiores ainda não estão diferenciados¹². As anomalias em membros superiores relacionam-se mais à margem radial e se apresentam como trifalangismo, hipoplasia ou ausência dos polegares (como nos dois casos relatados) (fig. 2 e 3), ou ainda polegares no mesmo plano dos demais dedos (finger-like thumb), sendo o acometimento geralmente bilateral e simétrico⁹. Podem ainda ser encontrados defeitos nos ossos do carpo como: ausência bilateral do pisiforme (caso 1); agenesia dos ossículos correspondentes ao primeiro quirodáctilo, sindactilia do primeiro e segundo dedos, focomelia e ombros arredondados antepostos (caso 2); hipoplasia do rádio (ambos os casos); clavícula curta, anomalias no quinto dedo e anomalias da escápula (caso 2); pectus excavatum (ambos os casos); anomalias do úmero (caso 2); anomalias da ulna, sinostose rádio-ulnar e epicôndilo medial proeminente. A movimentação dos membros superiores pode estar limitada,

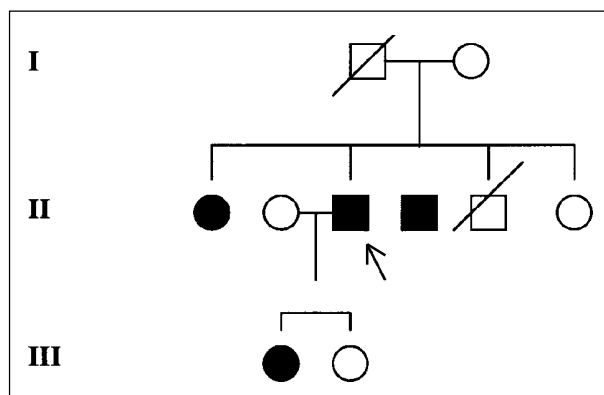


Fig. 3 - Heredograma.

independentemente das alterações esqueléticas⁷. No caso 1 observamos discreta hipotrofia muscular bilateral em antebraço e mão, principalmente relacionada à musculatura flexora, com hipertrofia da musculatura abduzora e adutora da mão. A pronosupinação estava ausente à direita e havia grande limitação da movimentação ativa dos punhos, principalmente durante a flexão. No caso 2 a limitação da pronosupinação era bilateral, com desvio do eixo dos punhos e limitação da adução e abdução. Mesmo com as alterações descritas, este paciente apresentava razoável funcionalidade nas mãos.

O último tópico a ser comentado refere-se à eosino-

filia presente em ambos os casos. Não foi possível encontrar qualquer causa conhecida desta alteração em ambos os pacientes. Em algumas outras síndromes genéticas, a eosinofilia está presente em 63% dos casos, de forma idiopática, como é o caso da trombocitopenia e ausência do rádio (TAR)⁷. Não encontramos referências na literatura sobre a associação de eosinofilia idiopática com a síndrome de Holt-Oram, o que nos autoriza a arguir sobre a possibilidade de um achado ocasional nos nossos dois pacientes ou alguma característica ainda não descrita desta síndrome.

Referências

1. Holt M, Oram S. Familiar heart disease with skeletal malformation. *Br Heart J* 1960; 22: 236-42.
2. McKusick VA. Medical genetics. *J Chron Dis* 1961; 14-1.
3. Basson CT, et al. Mutations in humans cause limb and cardiac malformations in Holt-Oram syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 65: 128-32.
4. Starke H, Schimke RN, Dunn M. Upper limb cardiovascular syndrome. A family study. *Am J Cardiol* 1967; 19: 588.
5. Gall Jr JC, Stern AM, Cohen MN, et al. Holt-Oram syndrome: clinical and genetic study of a large family. *Am J Hum Genet* 1966; 18: 187.
6. Donadeo V, Solarino M, Alfieri O, et al. Holt-Oram syndrome: cardiologic, radiologic and genetic evaluation. *Rev Port Cardiol* 1995; 14: 265-6.
7. Jones KL. Holt-Oram Syndrome. In: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations*. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders Co., 1997: 316-7.
8. Shashidhar Pai G. Heart-Hand Syndrome. In: *Birth Defects Encyclopedia*, Mary Louise Buyse. London: Blackwell Scientific Publications Inc., 1990: 850-2.
9. Newbury E, Leanage R, Reaburn JA, et al. Holt-Oram syndrome: a clinical genetic study. *Genet Couns* 1996; 7: 323-4.
10. Bernard J, Tessier JP, Diard F, et al. Association of major malformation of the upper limbs (phocomelia) and congenital cardiopathy: extension of Holt-Oram syndrome. *Ann Radiol* 1972; 15: 901.
11. Kuhn E, Shaaf J, Wagner A. Primary pulmonary hypertension, congenital heart disease and skeletal abnormalities in three generations. *Jap Heart J* 1963; 4: 205.
12. Araújo Filho R, Alves PM, Carakushansky G, et al. Síndrome de Holt-Oram com persistência de canal AV comum, forma total. Relato de um caso. *Arq Bras Cardiol* 1983; 40: 397-402.