

Rubens Araújo Filho *
Paulo Magalhães Alves **
Gérson Carakushansky ***
Éfrem de Aguiar Maranhão ****
J. Ananias Figueiras da Silva *****

Síndrome de Holt-Oram com persistência do canal AV comum, forma total. Relato de um caso

A síndrome de Holt-Oram é entidade rara e caracteriza-se por más formações esqueléticas e cardiopatias congênitas. É determinada por gene autossômico dominante.

É apresentado um caso em que o defeito cardíaco associado era a persistência do canal AV comum, forma total, achado nunca antes comprovado. São revistos e discutidos os aspectos clínicos e genéticos.

A síndrome de Holt-Oram caracteriza-se pela associação de anomalias dos membros superiores com defeitos cardíacos congênitos, usualmente a comunicação interatrial (CIA) do tipo "ostium secundum". As más formações são transmitidas por gene autossômico dominante com alta penetrância, mas de expressividade variável. A síndrome, rara, é de reconhecimento clínico importante, não só para o aconselhamento genético, como para a investigação de cardiopatias assintomáticas nos familiares do indivíduo acometido.

Nosso objetivo foi relatar um caso de síndrome de Holt-Oram, tendo como lesão cardíaca a forma completa de formação anormal dos coxins endocárdicos: persistência do canal atrioventricular comum, associação essa nunca comprovada na literatura anteriormente.

Apresentação do caso

Menina branca, nascida a termo de gestação não complicada, foi acompanhada em nosso serviço desde os 3 meses de idade. Apresentou, inicialmente infecções respiratórias de repetição e insuficiência cardíaca controlada clinicamente, com diagnóstico presumível de defeito dos coxins endocárdicos.

Aos 2 anos de idade foi submetida a cateterismo cardíaco, que evidenciou a presença de canal AV comum, forma total além de persistência do canal arterial (PCA). Indicada correção cirúrgica total, foi na ocasião recusada pelos pais.

A criança tornou-se assintomática, desenvolvendo sinais clínicos progressivos de hipertensão pulmonar.

Aos 6 anos de idade, os pais consentiram na operação, sendo feito novo estudo hemodinâmico, que confirmou o canal AV comum forma total e provável PCA, mas agora, com grave hipertensão pulmonar orgânica, o que contraindicou a operação.

A paciente apresentava, então, as seguintes anormalidades esqueléticas: ombros estreito "pectus carinatum"; sindactilia do 1.º e 2.º. dedos da mão direita; encurtamento do membro superior esquerdo; desvio radial e ausência do polegar da mão esquerda. Os membros inferiores eram normais (fig. 1 e 2).

O exame cardiológico na mesma época mostrava abaulamento precordial, marcada impulsão parasternal esquerda, choque pulmonar palpável, estalido de ejeção pulmonar, sopro sistólico de ejeção ao longo da borda esternal esquerda e 2.ª bulha desdobrada com componente pulmonar hiperfonético.

Foram feitas radiografias de tórax e membros superiores (fig. 3 e 4). Os traçados eletrocardiográficos são vistos na figura 5.

O último estudo hemodinâmico está resumido na fig. 6 e no quadro I.

Comentários

Associação de anomalias de membros superiores com cardiopatias congênitas é descrita

Trabalho realizado no Setor de Cardiologia Infantil do Serviço de Cardiologia do Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira da U.F.R.J.

* Prof.- Assistente da Faculdade de Medicina.

** Mestrando em Cardiologia.

*** Prof.- Titular da Disciplina de Pediatria da Faculdade de Medicina.

**** Mestre em Cardiologia.

***** Chefe do Serviço de Cardiologia do H. U.

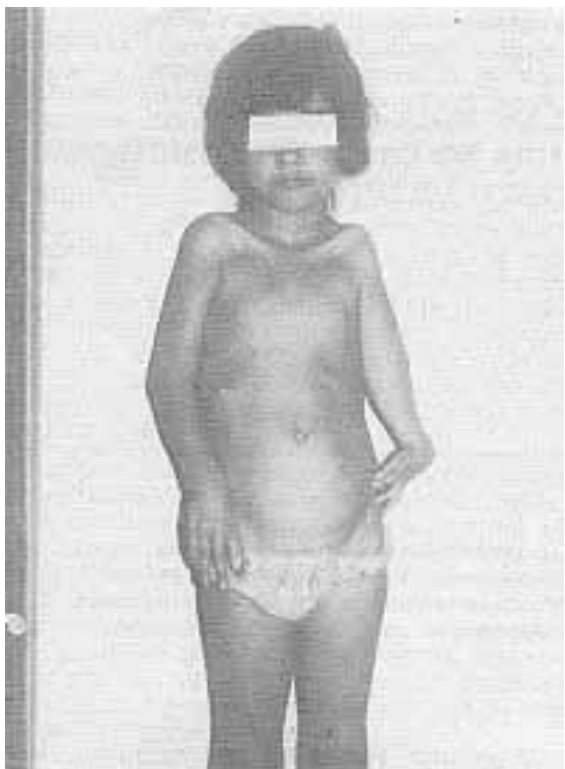


Fig. 1- A paciente aos 6 anos. Notar o aspecto dos ombros estreitos e ântero-opostos e o encurtamento do membro superior esquerdo.



Fig. 2 - Sindactilia do 1.º e 2.º dedos da mão direita. Desvio radial da mão esquerda, com ausência do polegar e clinodactilia do 5.º dedo.

desde Stenon , em 1664 (apud Pruzansky¹ e Brans e Lintermans²). Contudo, foi em 1960 que Mary Holt e Samuel Oram descreveram uma família na qual alterações esqueléticas das mãos, defeitos do septo atrial e arritmias cardíacas eram observadas em 4 gerações obedecendo a um padrão de herança mendeliano autossômico dominante.³

Nos 4 anos seguintes, McKusick⁴ observou um caso de mãe e filha com CIA do tipo “ostium secundum” e más formações dos membros superiores e propôs o termo “displasia atriodigital” ou “síndrome de Holt-Oram”. Zetterqvists⁵ fez observação semelhante. Kuhn e col.⁶ descreveram uma família na qual anomalias dos membros su-

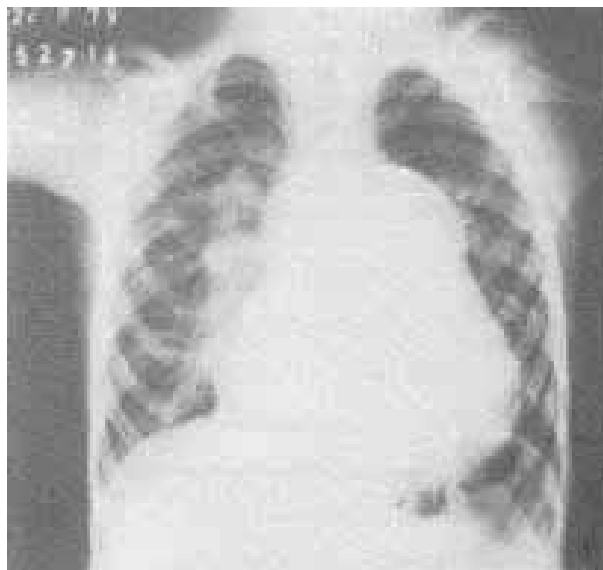


Fig. 3- Radiografia de tórax. Notar o grande abaulamento do arco médio, o aumento global de área cardíaca e a hipoplasia de cabeça do úmero esquerdo.



Fig. 4- Radiografia de membros inferiores. Observar o polegar direito rudimentar, com três falanges, a hipoplasia e agenesia de ossos do carpo (aspecto radial) e a ausência de todo eixo radial do membro superior esquerdo.

periores e o que eles acreditaram tratar-se de hipertensão pulmonar primária, eram determinadas por gene autossômico dominante. Holmes⁷ e Pruzansky¹ estudaram novas famílias, aumentando o número de lesões cardíacas e esqueléticas associadas à síndrome.

De 1964 até os dias atuais outros estudos de famílias apareceram na literatura⁸⁻²³, mas surgiram também casos isolados^{2,9 24-28} com anomalias associadas, semelhantes as originalmente descritas e, às vezes tidas por seus autores como síndrome de Holt-Oram.

Os defeitos dos coxins endocárdicos não são inéditos na síndrome. Holmes em 1965⁷ foi o primeiro a mencionar, em seu caso 2, um estudo hemodinâmico que “... sugeriu um defeito do septo atrial, um defeito do coxim endocárdico e hipertensão pulmonar...” “No entanto, não havia menção de defeito tipo persistência do canal AV comum, forma total, os dados de cateterismo apareciam incompletos e

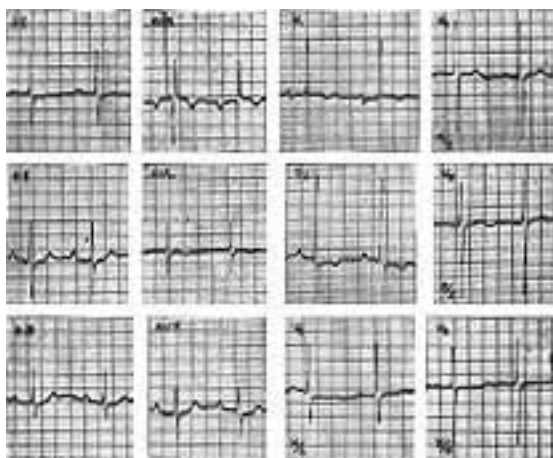


Fig. 5-A

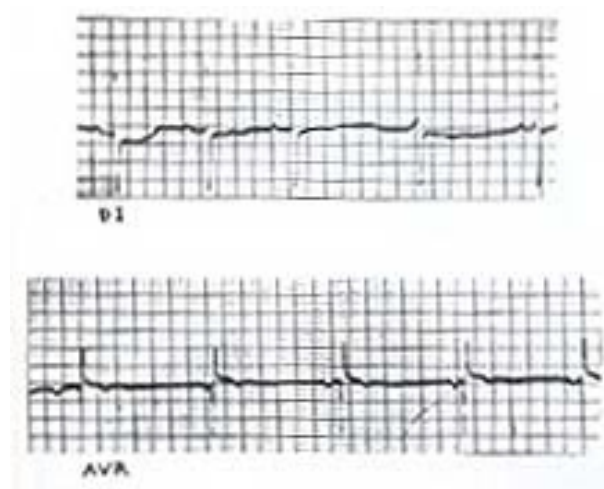


Fig. 5 - EGG aos 6 anos: a) padrão de BAV de 1.º grau e sobrecarga das quatro câmaras; b) em D1 - parada sinusal com escape nodal. Em AVR, dissociação AV.

não eram relatados os achados da operação. Mark¹⁶, Johnson²⁶ e Rosner²⁸ também citaram casos da forma parcial da persistência do canal AV comum. Em nossa paciente, a persistência do canal AV comum, forma total, foi caracterizada em 2 estudos hemodinâmicos, feitos em datas e laboratórios diferentes. Os sinais radiológicos do estudo do esqueleto enquadravam-se nos descritos na revisão de Poznansky²⁹. Aparentemente, os pais da criança não eram portadores da síndrome, mas o estudo mais minucioso da família não foi possível.

A síndrome é determinada por gême autossômico dominante, o que implica uma probabilidade de 0.5 de transmissão para a descendência do indivíduo afetado. Nas cardiopatias congênitas, em geral a causa é multifatorial sendo a probabilidade de transmissão de apenas 0,02 a 0,05. Os casos isolados de Holt-Oram são tidos como mutação recente¹⁶.

Na série de Gall e col.¹⁰ as mães portadoras da síndrome geraram crianças afetadas numa proporção maior que a esperada teoricamente, o que sugeriu a possibilidade de não disjunção cromossômica, isto é, distribuição desigual dos cromossomos durante a meiose.

Quadro 1 - Pressão e porcentagem de oxihemoglobina conforme o território examinado no cateterismo cardíaco.

Local	Pressões	Porcentagem de oxihemoglobina
Vela cava superior	...	66
Veia cava Inferior	...	73
Átrio direito	- 1 (média)	
Alto	...	67
Médio		70
Baixo		73
Ventrículo direito	Sistólica : 100 PD 1 : 0 PD 2 : 5	79
Artéria pulmonar	45 (média)	78
Átrio esquerdo	0 (média)	83
Ventrículo esquerdo	Sistólica : 100 PD 1 : 0 PD 2 : 5	91
Resistências		
	(Din/Seg/CM-2)	Débito (l/min)
Pulmonar total	1009	4,36
Sistêmica	2151	2,58
RP/RS	0,5	Shunt E D=1,78

Embrionologicamente, tanto o membro superior quanto o coração primitivo sofrem importantes alterações estruturais (formação dos septos cardíacos), durante a 4.ª e 5.ª semana de vida fetal. O gene mutante presumivelmente interfere com a diferenciação nessa época. Também agentes teratogênicos como a talidomida podem afetar ambos os setores embrionários⁸. Os membros inferiores nunca são afetados na síndrome, pois sua diferenciação embriológica é mais tardia⁴.

O estudo dos dermatóglifos é de interesse a síndrome de Holt-Oram^{7,28}. São 3 as características principais: aumento do número total de sulcos nas impressões digitais; uma alça radial no polegar envolvido, vista apenas em 0,3 % dos indivíduos normais e um ponto trirradiado axial situado distalmente, com um padrão hipotenar das mãos e o polegar com aspecto semelhante aos demais dedos. Linhas simiescas ou seus equivalentes também podem ser vistos.

Os cariótipos são normais, exceto em uma série⁹ na qual se verificaram alterações mínimas do par 16, em 60% dos pacientes estudados.

As anomalias esqueléticas variam de uma para outra série e também dentro de uma mesma família afetada¹⁰. A gravidade do acometimento varia de mínimas alterações, só detectáveis radiologicamente até graves deformações como a focomelia (quadro II). Limitação da movimentação dos membros superiores pode ocorrer independente de alterações esqueléticas subjacentes.

São características as anormalidades de margem radial do membro superior. São mais frequentes as anomalias do polegar, que se situa no mesmo plano que os demais dedos e não raramente, possui 3 falanges, assemelhando-se assim aos outros dedos da mão (fingerlike-thumb). Acompanham as malformações (hipoplasia, agenesia) do 1.º metacarpiano, dos ossos radiais do corpo e do rádio. O acometimento é, geralmente, bilateral, mas assimétrico.

O estudo radiológico é de importância nos casos mais discretos e já se mostrou útil na

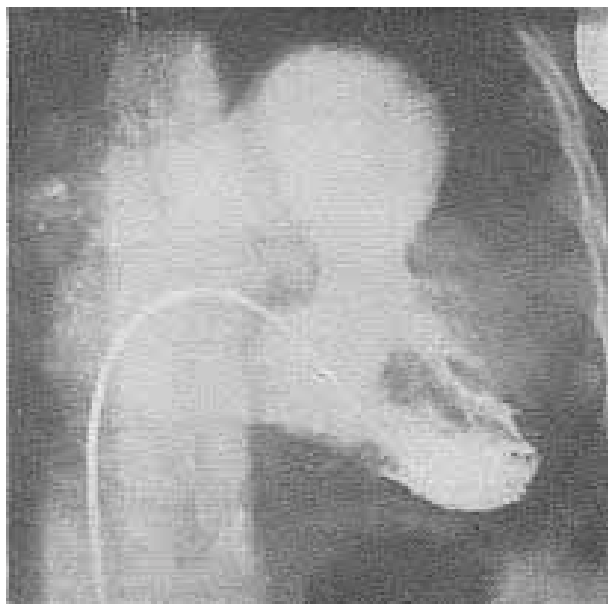


Fig. 6-A



Fig. 6-C

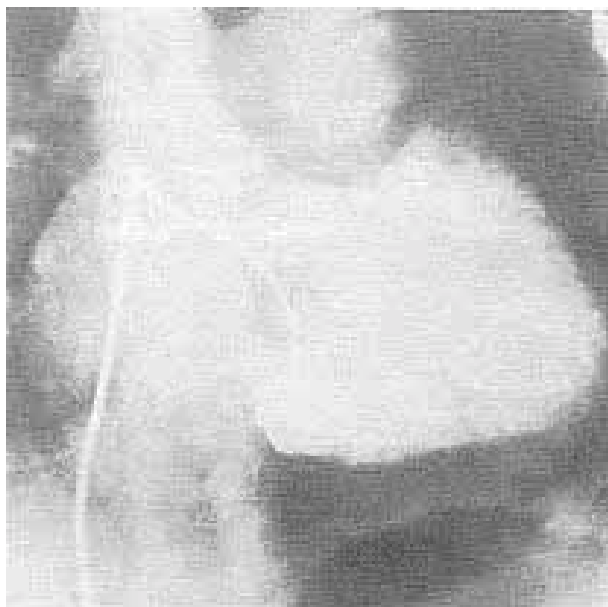


Fig. 6-B



Fig. 6-D

identificação de indivíduos acometidos em uma determinada família¹⁹.

O defeito cardíaco que acompanha caracteristicamente a síndrome de Holt-Oram é a CIA do tipo "Ostium secundum", seguida pela comunicação interventricular (CIV). Entretanto, uma série de cardiopatias tem sido descrita com a síndrome (quadro III), com variação entre e dentro das famílias.

Paralelamente aos defeitos anômicos do coração, arritmias e distúrbios da condução são bastante frequentes, sendo considerados parte integrante da síndrome na sua expressão completa. As alterações eletrocardiográficas podem acompanhar dada má formação cardíaca (CIA com bloqueio do ramo direito, por exemplo), mas podem constituir anormalidade isolada em indivíduos de uma família acometida.

Fig. 6 - Estudo angiocardiógráfico. Em A, injeção em VD. Observar a grande dilatação do tronco pulmonar e o padrão de hipertrofia parietal, especialmente da banda moderadora e fenda tricúspide. Em B, injeção em VE em diástole. O cateter passa pela CIA. Notar a posição anômala da valva mitral, conferindo morfologia do tipo "gooseneck". O tronco da artéria pulmonar contrasta-se por "shunt" esquerda-direita. Em C, VE em sístole. Observar pequena fenda mitral que permite discreta regurgitação de contraste para o AE. Em D, injeção em VE em perfil esquerdo. Há passagem de contraste para VD através de múltiplos defeitos do septo muscular e membranoso.

O distúrbio mas encontrado é o bloqueio atrioventricular de 1.º grau, mas outras alterações foram descritas (quadro IV).

Do ponto de vista clínico, as considerações importantes referem-se ao aconselhamento genético, à identificação de casos assintomáticos em famílias acometidas (particularmente cardiopatias passíveis de correção cirúrgica ao prognóstico).

Quadro II - Alterações esqueléticas encontradas na síndrome de Holt-Oram.

Descrição	Referências
Ausência do polegar	1,2,6,7,8,9,11,12,16,19
Hipoplasia do polegar	1,6,8,9,12,16,17,22
Polegar no mesmo plano dos outros dedos	2,3,4,7,9,10,12,n7,26
Polegar de três falanges	2,3,4,7,9,10,12,19
Anomalias dos ossos do carpo 1	1,2,7,8,9,11,17,19
Anomalias do 1.º metacarpiano2	1,3,7,8,9,11,12,17,19
Sindactilia do 1.º e 2.º dedos da mão	6,8,12,19,22
Focomelia	1,6,8,19,22,31
Ombros anormais'	5,7,8,9,10,19
Limitação da movimentação dos membros superiores	2,6,7,8,9,10,11,22
Hipoplasia de rádio	3,7,9,11,19
Clavícula curta	8,10,16,19
Anomalias do 5 - dedo da mão4	7,9,19,22,26
Anomalias da escápula	6,8,10,19
Anomalias do esterno 5	7,8,9,10,19
Anomalias do úmero	2,8,9,10
Anomalias da ulna	3,7,8
Sinostose rádio-ulna	1,9,19
Epicôndilo medial proeminente	1,9,10,19

1 Agenesia dos ossos radiais, fusão óssea, osso supranumerário 2 Hipoplasia, agenesia. 3 Ombros arredondados, anteropostos, 4 Braquidactilia, 2.a fange pequena, clinodactilia. 5 "Pectus exaeatum", "pectus carinatum", esterno curto.

Quadro III - Malformações cardiovasculares encontradas na síndrome de Holt-Oram.

Malformações	Referências
CIA "ostium secundum"	1,3,4,5,7,8,9,10,11,12,14,15,16,17,19,20,21,23,28,31,32,33,34,35
CIV	1,7,8,9,10,15,18,19,26,35
PCA	2,3,7,8,10,19
Hipertensão pulmonar 1	6,7,8,9,10,11
Defeitos dos coxins endocárdicos 2	7,16,22,26
CIA + CIV	8,10,19
CIA + PCA	17,18
Tetralogia, de Fallot	2,23
Insuficiência mitral	6,19
Transposição dos grandes vasos	8,23
Drenagem anômala. das veias pulmonares	11,15
Prolapso mitral	14,36
EP valvar	9,23
EP infundibular	15
CIV + PCA	6
CIA + CIV + EPI	9
PCA + CIV + coarctação aórtica	7
CIA + estenose mitral	1
Átrio único	31
Malformações vasculares	Referências
Anomalias coronárias	8,10,22
Anomalias das veias cavas	10,18
Origem anômala da artéria subclávia direita	8

1 Associada ou não a cardiopatia com "shun" esquerdo-direito 2 CIA "ostium primum"; 3 Forma parcial ou total; 4 A EP era a nível valvar e em ramos da artéria pulmonar; CIA = comunicação interatrial; CIV = comunicação interventricular; PCA = persistência do canal arterial; EP = estenose pulmonar.

Diante de um caso suspeito, além do exame clínico, com atenção especial ao exame cardiológico e dos membros superiores, é obrigatório o estudo radiológico e eletrocardiográfico dos familiares.

No diagnóstico diferencial, devem ser lembradas a "displasia ventrículo radial", descrita por Harris e Osborne²⁵ e a associação VACTERL ("vertebra, anal, cardiac, tracheo

Quadro IV - Alterações eletrocardiográficas encontradas na síndrome de Holt-Oram.

Alteração eletrocardiográfica	Referências
BAV do 1.º grau	1,2,3,6,7,8,9,10,11,12,17,18,19
BRD1	1,7,9,12,17,19
Bradycardia sinusal	3,10,12,17
Escape nodal	3,12,17,27
Marca-passo migratório	3,8,19
Dissociação AV	10,19
"Flutter" atrial	12,17
BAV total	17

1 Padrão r,s,R' em V1 associado a cardiopatia ou isolado BAV = bloqueio atrioventricular; BRD = bloqueio do ramo direito.

esophageal, renal, limb") de más formações congênitas descrita por Quan e Smith³⁰. Essas entidades são o diagnóstico aparente de alguns casos isolados, tidos por seus autores^{2,24,25} como síndrome de Holt Oram e foram excluídos de nossos quadros.

O prognóstico depende do defeito cardíaco associado. A ocorrência de hipertensão pulmonar chamou-nos atenção pela frequência^{6,11} Kuhn e col.⁶ acreditavam que seus casos fossem exemplos de hipertensão pulmonar primária, mas não puderam afastar a possibilidade de hipertensão secundária a "shunt" intracardiaco, tal como em seu único caso levado à necropsia.

Cardiopatias graves podem explicar alguns, casos com hipertensão pulmonar^{7,10} mas esta também pode depender de diagnóstico tardio^{8,11}. Isso pode ser evitado conhecendo-se os dados da série de Birch-Jensen na qual 25% dos pacientes com defeitos de formação do rádio apresentavam cardiopatias congênitas associadas.

O sexo feminino parece ser mais gravemente acometido^{7,10}, particularmente quanto às anomalias esqueléticas. Existe ainda relação grosseira entre a gravidade das lesões esqueléticas e cardíacas¹⁰.

As arritmias, quando manifestação isolada, não interferem no prognóstico, tendo sido descrito seu desaparecimento com o exercício¹⁹.

Summary

The Holt Oram syndrome is a genetic disorder characterized by the association of cardiac anomalies and skeletal malformations off the upper limbs. Although rare, its recognition is mandatory, because the syndrome is inherited as an autosomal dominant trait.

A case of Holt Oram is reported in which the cardiac anomaly was a complete atrio-ventricular canal defect, a finding not previously reported.

The clinical and genetic features are discussed together with a review of the literature.

Referências

1. Pruzansky, W. - Familial congenital malformation of the heart and upper limbs: A syndrome of Holt- Oram. *Cardiologia*, 45: 21, 1964.
2. Brans, Y. W. - Lintermans, J. P. - The upper-limb cardiovascular syndrome. A report of two African cases with a review of the literature. *Am. J. Dis. Child* 124: 779, 1972.

3. Holt, M.; Oram, . S. - Familial heart disease with skeletal malformations. *Br. Heart J.* 22: 236, 1960.
4. McKusick, V. A. - Medical genetics, 1960. *J. Chron. Dis* 14: 1, 1961.
5. Zetterqvist, P. - Syndrome of familial atrial septal defect, heart arrhythmias and hand malformation (Holt-Oram) in mother and son. *Acta Paediat.* 52: 115, 1963.
6. Kuhn, E.; Shaaf, J.; Wagner, A. - Primary pulmonary hypertension, congenital heart disease and skeletal anomalies in three generations. *Jap. Heart J.* 4: 205, 1963.
7. Holmes, L. B. - Congenital heart disease and upper extremity deformities. *N. Engle. J. Med.* 272: 437, 1965.
8. Lewis, K. B.; Bruce, R. S.; Baum, D. Motulsky, A. G. - Upper-limb cardiovascular syndrome: An autosomal dominant genetic effect on embryogenesis. *Circulation*, 30 (suppl. 3): 113, 1964.
9. Massumi, R. A.; Nutter, D. O. - The syndrome of familial defect of the heart and upper extremities (Holt-Oram). *Circulation*, 34: 67, 1966.
10. Gall, J. C., Jr.; Stern, A. M.; Cohen, M M.; Adams, M. S.; Davidson, R. T. - Holt-Oram. syndrome: Clinical and genetic study of a large family. *Am. J. Hum. Genet.* 18: 187, 1966.
11. Starke, H.; Schimke, R. N.; Dunn, M. - Upper-limb cardiovascular syndrome. A family study. *Am. J. Cardiol.* 19: 588, 1967.
12. Cascos A. S. - Holt-Oram syndrome. *Acta Paediat. Scand.* 56: 313, 1967.
13. Ashby, D. W.; Chada, J. S.; Henderson, C. B. -Associated skeletal and cardiac abnormalities: the Holt-Oram syndrome. *Quart. J. Med. (New Series)* 38: 267, 1969.
14. Silverman, M. E.; Copeland, A. J.; Hurst, J. W. -Holt-Oram syndrome: the long and the short of it. *Am. J. Cardiol.* 25: 11, 1970.
15. Nadal, G. B.; Sanz, G.; Mata, L. A. - Congenital cardiopathies associated with malformations of the upper extremities. *Arch. Inst. Cardiol. Mex.* 41: 504, 1971.
16. Mark, H.- Familial. and non-familial congenital abnormalities of the heart and upper extremities: A model for genetic counseling. *Isr. J. Med. Sci.* 5: 564, 1969.
17. Ito, M.; Misawa, T.; Fujino, M.; Ito, S.; Fukumoto, T.; Fujino, T.; Fukushina, I.; Mashiba, H. - A family of Holt-Oram syndrome. *Jap. Heart J.* 16: 480, 1975.
18. Ferrier, P- E. - Le syndrome du coeur et de la main (Holt-Oram). *Ann. Pédiat.* 22: 727 1975.
19. Kaufma, R. L.; Rinvin, D. L.; McAlister, W. H.; Hartman, A. F. - Variable expression of the Holt-Oram syndrome, *Am. J. Dis. Child.* 127: 21, 1974.
20. Ehlers, X. W., Engle, M. A. - Familial congenital heart diseases: 1) Genetic and environmental factors. *Circulation*, 34: 503, 1966.
21. Ferel, R. L.; Jones, B.; Lucas, R. V. - Simultaneous occurrence of the Holt-Oram, and the Duane syndromes. *J. Pediat.* 69: 630, 1966.
22. McFarland, J. C. - Case records of the Massachusetts General Hospital (Case 51-1980) *N. Engl. J- Med.* 303: 1515, 1980.
23. Emerit, J.; De Grouchy, J.; Laval-Jeautet, M. - Malformations complexes des membres supérieurs associées à une cardiopathie congénitale. A propos de six observations. *Acta Genet. Med.* 14: 132, 1965.
24. Silver, W.; Steier, M.; Shwartz, O.; Zeichner, M. B. The Holt-Oram syndrome with previously undescribed associated anomalies- *Am. J. Dis. Child.* 124: 911, 1972.
25. Harris, L. C.; Osborne, W. P. - Congenital absence or hypoplasia of the radius with ventricular septal defects: ventriculo-radial dysplasia. *J. Pediat.* 68: 265, 1966.
26. Johnson, C. F. - Abnormal thumbs and physical diagnosis. *Clin. Pediat.* 9: 131, 1970.
27. Emerit, I.; De Grouchy, J.; Vernant, P.; Corone P.; De Gennes, S. L. - Communications interarticulaire, trouble de rythme et malformations des membres supérieurs. *Sem. Hôp. (Ann. Péd.)*, 40: 2560, 1964.
28. Roser, F.; Aberfeld, D. C. - Dermatoglyphics in the Holt-Oram syndrome. *Arch. Intern. Med.* 126: 1010, 1970.
29. Poznansky, A. K.; Gall, J. C. Jr.; Stern, A. M. -Skeletal manifestations of the Holt-Oram syndrome. *Radiology*, 94: 45, 1970.
30. Quan, L.; Smith, D. W. - The Vater association. *J. Pediat.* 82: 104, 1973.
31. Bernard, J; Tessier, J. P.; Nguyen Tronc Phuoc, Diard, F. - Association of major malformations of the upper-limbs (phocomelia) and congenital cardiopathy. Extension of the Holt-Oram syndrome. *Ann. Radiol.*15: 901, 1972 (resumo).
32. Chang, C. H. - Holt-Oram syndrome. *Radiology.* 88: 479, 1967.
33. Moguilevsky, H. C.; O'Reilly, M. V.; Dizadji, H.; Shaffer, A. B. - Atrial septal defects associated with skeletal anomalies (Holt-Oram syndrome), *Chest*, 57: 230, 1970 (resumo).
34. Solit, R. W.; Smullens, S. N.; Templeton III. J. Y- Congenital heart disease and upper extremities defects. A case report. *J. Cardiovas. Surg.* 14: 76, 1973 (resumo).
35. Piussan, C.; Risbourg B.; Bens. J. L. et al. - Holt-Oram syndrome and thoraco-digital dysplasias. *Ver. Pediat.* 9: 27, 1973 (resumo).
36. Miller, A. B. - Prolapsed mitral valve associated with the Holt-Oram syndrome. *Chest.* 67: 230, 1975 (resumo).