

L Fontecha Banegas*, I Moreno Alonso*, A Huertas Patón**

*MIR Psiquiatría Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.

**FEA Psiquiatría Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares.

Correspondencia:

Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Planta 4ª,
sección D. Secretaría de Psiquiatría.
Carretera Alcalá-Meco s/n
28805 Alcalá de Henares (MADRID)
leticia.fontecha@salud.madrid.org

*Síndrome de Holt-Oram
y Trastorno del Espectro
Autista. A propósito de un
caso*

<https://doi.org/10.31766/revpsij.v35n4a6>

*Holt-Oram syndrome and
autism spectrum disorder.
About a case*

RESUMEN

El Síndrome de Holt-Oram o displasia atriodigital es un trastorno de herencia autosómica dominante con un 100% de penetrancia que afecta a uno de cada 100000 nacimientos, causado por la mutación del gen TBX5 (12q24.1), responsable de la cardiogénesis y de la formación de los miembros superiores, por lo que se caracteriza por la presencia de anomalías y malformaciones esqueléticas y cardiológicas. Se describe el caso de un varón de 8 años con diagnóstico de Síndrome de Holt-Oram y de Trastorno del Espectro Autista.

Palabras clave: síndrome de Holt-Oram, displasia atriodigital, gen TBX5, malformaciones esqueléticas y cardiológicas, trastorno del espectro autista.

ABSTRACT

Holt-Oram syndrome or atrio-digital dysplasia is an autosomal dominant disorder inheritance with 100% penetrance that affects one in every 100,000 births, caused by the mutation of the TBX5 gene (12q24.1), responsible for cardiogenesis and of the formation of superior limbs, reason why it is characterized by the presence of anomalies and skeletal and cardiological malformations. We describe the case of a 8-year-old male with a diagnosis of Holt-Oram Syndrome and Autism Spectrum Disorder.

Keywords: Holt-Oram syndrome, atrio-digital dysplasia, TBX5 gene, skeletal and cardiological malformations, autism spectrum disorder.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Holt-Oram, también conocido como displasia atriodigital o síndrome mano-corazón, es un trastorno de herencia autosómica dominante con una prevalencia de 1:100000 nacidos vivos, causado por la mutación del gen TBX5 (1), localizado en el brazo largo del cromosoma 12 (12q24.1). Una gran parte de dichas mutaciones van a producirse de novo, es decir, van a poder afectar a personas sin antecedentes familiares previos.

El gen TBX5 codifica el factor de transmisión T-box 5, el cual juega un importante papel durante la embriogénesis de diversos tejidos, activando genes implicados en el desarrollo normal de las extremidades superiores, así como aquellos que intervienen en la cardiogénesis. Dentro de los defectos en la formación de miembros superiores, se incluyen, por ejemplo, anomalías en los huesos de la muñeca, hipoplasia o agenesia del pulgar, ausencia parcial o completa de los huesos del antebrazo, entre otros. Aproximadamente el 75% de los afectados por este síndrome, presentarán afectaciones cardíacas, siendo las más frecuentes los defectos en el tabique interauricular, sobre todo tipo ostium secundum, e interventricular, pudiendo presentar también alteraciones

en el sistema eléctrico del corazón (2).

En relación al caso que nos ocupa, es importante destacar que las mutaciones en los genes T-box son responsables no sólo del Síndrome de Holt-Oram (TBX5), sino también de otras patologías, por ejemplo del Síndrome de Delección 22q11.2 o Síndrome de DiGeorge (TBX1) (3), existiendo estudios respecto a la relación entre dicho síndrome y el Trastorno del Espectro Autista (TEA) (4).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 8 años con antecedentes de seguimiento por Psiquiatría que acude a consulta de Psiquiatría Infantil en nuestro centro tras recomendación de centro escolar. En el momento de la valoración, presenta diagnóstico de TEA por Unidad de Diagnóstico Complejo.

Antecedentes personales:

Médico-quirúrgicos: No alergias medicamentosas o alimentarias conocidas.

En screening metabólico realizado a las 48 horas de vida, se objetiva elevación de TSH. Al repetir la prueba, el valor es compatible con la normalidad. Estuvo en seguimiento por Endocrinología por hipotiroidismo, manteniendo tratamiento farmacológico con levotiroxina hasta hace aproximadamente un año.

Diagnosticado de Síndrome de Holt-Oram tras estudio genético. Foramen oval permeable y comunicación interventricular perimembranosa congénitas, en seguimiento por parte de Cardiología desde su nacimiento hasta el momento actual. Hipoplasia del primer metacarpiano izquierdo, intervenido quirúrgicamente en una ocasión, por el cual mantiene seguimiento por parte de Traumatología, pendiente de una nueva intervención.

Mantuvo seguimiento por parte de Oftalmología por retinopatía del prematuro.

Comenzó seguimiento por Neuropediatría a los 3 años de edad por dificultades relacionales, manteniéndolo en la actualidad por retraso en la adquisición del lenguaje y alteraciones del comportamiento. Ante la presencia de nerviosismo e intranquilidad, se pauta metilfenidato, con mejoría clínica referida tanto por sus progenitores como por sus profesores.

Psiquiátricos: Fue derivado a Psiquiatría Infantil hace aproximadamente 2 años por “conductas repetitivas”. Valorado por Equipo de Orientación Educativa y Psicopedagógica y Centro Base, teniendo concedida

discapacidad. Fue derivado a la Unidad de Diagnóstico Complejo donde se le diagnostica de TEA.

Antecedentes familiares:

Médico-quirúrgicos:

Madre asmática. Presentó comunicación interauricular congénita, cerrada espontáneamente. También tuvo síndrome de apnea obstructiva del sueño.

Hermano en estudio por posible celiaquía.

Primo hermano paterno con hipoplasia digital.

Abuelo materno diagnosticado de hipertensión arterial y síndrome de apnea obstructiva del sueño en tratamiento con CPAP.

Tíos maternos y abuela materna diagnosticados de Enfermedad de Crohn.

Bisabuelo materno fallecido a causa de las complicaciones de una colitis ulcerosa.

Psiquiátricos:

Primo hermano paterno diagnosticado de trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

Prima materna de la que refieren presenta la misma psicopatología que el caso clínico que nos ocupa.

Hitos del desarrollo:

Embarazo deseado. En la semana 14 la madre tuvo que ser hospitalizada por riesgo de aborto, guardando reposo absoluto durante mes y medio. Parto pretérmino a las 33 semanas, inducido por preeclampsia materna, finalizado por cesárea urgente por bradicardia fetal, requiriendo reanimación hasta en dos ocasiones, una tras el nacimiento por distrés respiratorio, otra en contexto de infección. Peso al nacer de 1245 gramos. Estuvo hospitalizado en Unidad de Cuidados Intensivos durante 2 meses, requiriendo incubadora. Tras el alta, mantuvo monitor de apneas debido a dificultades en la coordinación respiración-alimentación. Mantuvo lactancia mixta durante 2 meses. En la actualidad, niegan problemas o intolerancias alimenticios.

Respecto al desarrollo psicomotor, deambulación a los 15 meses, sin gateo previo. Adecuado control de esfínteres. Problemas en la adquisición del lenguaje, verbalizando sólo un par de palabras a los 11 meses. En la actualidad, persisten problemas en esta área, manteniéndose en lo concreto del discurso, costándole la comprensión de los dobles sentidos o las ironías. Presenta algunas ecolalias.

En relación a la socialización, ha presentado dificultades en la interacción social desde los primeros meses de vida, sin llorar, ni sonreír, ni señalar objetos. En la actualidad, mantiene problemas de socialización con pares. Los padres refieren rabietas y “tics”, que impresionan de estereotipias, en momentos de mayor frustración o desbordamiento emocional.

Escolarizado. Dificultades en la lecto-escritura. Tiene apoyos con frecuencia semanal.

Exploración psicopatológica:

Consciente y orientado. Abordable y colaborador. Tranquilo y adecuado conductualmente. Atento. Saluda y se despide adecuadamente de entrevistadores. Sonriente. Adecuado contacto ocular durante las entrevistas. Adecuado juego simbólico en el que incluye y anima a participar a entrevistadores. Reactivo emocionalmente. No impresiona de clínica ansiosa ni afectiva. Discurso fluido, espontáneo, con cierta inadecuación prosodial, ligeramente extravagante en forma, coherente en contenido, centrado en intereses restringidos (videojuego de construcción y edificios de una gran ciudad occidental), parcialmente reconducible. Estereotipias referidas por progenitores, objetivadas en consulta en momentos puntuales. Ecolalias referidas. No se objetivan ecosíntomas durante las entrevistas. No ideación autolítica. No auto/heteroagresividad. No alteraciones de conducta. No alteraciones sensorio-perceptivas ni otra clínica de la esfera psicótica. Apetito aumentado. Dificultades en la conciliación del sueño referidas por progenitores. Juicio de realidad acorde a su edad.

Tratamiento:

Además del seguimiento psiquiátrico, acude regularmente a asociación en la que realiza actividades grupales para el trabajo de habilidades sociales. Mantiene tratamiento con metilfenidato, pautado con anterioridad. Desde Psiquiatría no se ha pautado ningún otro tratamiento farmacológico.

DISCUSIÓN

Desde hace varias décadas, el estudio de la genética humana se ha convertido en una prioridad clínica, habiéndose completado en el año 2016 la secuencia del genoma humano, gracias a lo cual se ha conseguido descubrir la base molecular de numerosas entidades nosológicas hereditarias.

Los TEA tienen una etiología altamente genética con un componente multifactorial de factores tóxicos ambientales o epigenéticos que regulan la expresividad genética. Se calcula que aproximadamente entre un 10-15% de los casos de TEA se relacionan con una etiología genética identificable (5).

El paciente descrito presentaba alteraciones físicas (defectos cardíacos congénitos, hipoplasia del primer metacarpiano) y antecedentes familiares compatibles con diagnóstico de Síndrome de Holt-Oram. A su vez, la dificultad en la interacción social objetivada desde prácticamente su nacimiento, las conductas estereotipadas, los intereses restringidos y las alteraciones en la consecución del lenguaje y de la comunicación son compatibles con un diagnóstico de TEA, según los criterios del DSM-5 (6).

Las alteraciones genéticas presentes en el Síndrome de Holt-Oram son consecuencia de la mutación del gen TBX5 que, a su vez, va a provocar alteraciones en el factor de transmisión T-box 5, encargado de la embriogénesis cardíaca y de las extremidades. Si bien no ha sido descrita ninguna relación entre el Síndrome de Holt-Oram y el TEA, sí ha sido estudiada la relación entre el Síndrome de DiGeorge (en el cual también se encuentra dañado el factor de transmisión T-box 5) y el TEA.

CONCLUSIONES

La evaluación completa de los pacientes con sospecha de TEA debe incluir la realización de pruebas médicas y psiquiátricas, así como valoraciones psicológicas y psicopedagógicas. En la actualidad, dentro de las pruebas médicas, son importantes aquellas que permitan el diagnóstico de distintos síndromes genéticos.

Debido a su baja prevalencia, resultaría difícil encontrar una muestra lo suficientemente grande como para estudiar una posible relación entre el Síndrome de Holt-Oram y el TEA pero, atendiendo al factor de transmisión implicado, dicho estudio podría resultar interesante.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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 Esp Cardiol* 2011; 64: 1225-6.
2. Instituto Valenciano de Microbiología. Web

- del Instituto Valenciano de Microbiología (IVAMI) [en línea]. <https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/1310-pruebas-geneticas-holt-oram-sindrome-de-holt-oram-sindrome-gen-itbx5> [Consulta: 12 de octubre 2018].
3. Lichiardopol C, Militaru C, Popescu B, Hila G, Mixich F. Holt-Oram syndrome. *Rom J Morphol Embryol* 2007; 48: 67-70.
 4. Ousley O, Evans AN, Fernandez-Carriba S, Smearman EL, Rockers K, Morrier MJ et al. Examining the Overlap between Autism Spectrum Disorder and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Int J Mol Sci* 2017; 18: 1071.
 5. Soler Insa PA, Gascón Barrachina J. RTM-IV Recomendaciones Terapéuticas en los Trastornos Mentales. 4ª Edición. Barcelona: Cyesan; 2012.
 6. American Psychiatric Association. Guía de Consulta de los Criterios Diagnósticos del DSM-5. 5ª Edición. Madrid: Panamericana; 2016.