

SÍNDROME DE CHARGE. REPORTE DE UN CASO.**CHARGE SYNDROME. REPORT OF A CASE.**

Al Troudy, Milad¹; Molina, Marggiori¹;
Jaimes, Alicia¹; y Cammarata, Francisco²

¹Médico Cirujano, IAHULA. Mérida – Venezuela

²Profesor de la Unidad de Genética Médica. Facultad de Medicina- ULA.

Resumen:

El síndrome de CHARGE (OMIM, 214800) es una asociación genética con patrón de herencia autosómica dominante. La causa más frecuente es la mutación del gen que codifica a la proteína 7 de unión al cromodominio de la ADN helicasa (CHD7) y cuyo locus se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 8 (8q12.1). El acrónimo CHARGE comprende a diversas alteraciones congénitas presentes en la asociación: coloboma, cardiopatía congénita, atresia de coanas, retraso psicomotor y del crecimiento, anomalías genitales, malformaciones auriculares y/o sordera. La incidencia de éste síndrome oscila entre 0.1-1.2/10,000 nacidos vivos, sin embargo, puede ser subestimado por no ser reconocido o diagnosticado oportunamente y posterior a ello la importancia de impartir un adecuado consejo genético familiar. El objeto de este trabajo es presentar un caso del síndrome de CHARGE en un lactante masculino resaltando los hallazgos clínicos de esta inusual entidad. Los pacientes con CHARGE tienen facies planas con pendiente de la frente y punta aplanada de la nariz. El oído tiene forma de copa con un lóbulo hipoplásico, resultante de cartilago deficiente en el oído externo y la falta de inervación del nervio facial. Anosmia debido a una ausencia o disfunción del nervio olfativo (NC I), la parálisis facial (NC VII), y la pérdida de audición neurosensorial (NC VIII) también son observadas. Por otra parte, anomalías atribuibles a los NC IX, X, y XI pueden dar lugar a dificultades para deglutir, reflujo esofágico.

Palabras clave: Síndrome CHARGE, ADN helicasa, Asociación CHARGE, CHD7, Clínica.

CHARGE syndrome (OMIM, 214800) is a genetic association with an autosomal dominant inheritance pattern. The most frequent cause of this condition is the mutation of a gene that encodes DNA chromosome-binding protein 7 of the DNA helicase (CHD7) and whose locus is located in the long arm of the chromosome 8 (8q12.1). The acronym CHARGE includes several congenital disorders present in the association as: coloboma, congenital heart disease, choanal atresia, psychomotor and growth retardation, genital abnormalities, atrial malformations and/or deafness. The incidence of this syndrome varies between 0.1-1.2/10,000 live births; however, it can be underestimated because it is not recognized or diagnosed timely and, furthermore, the importance of providing an adequate family genetic counseling about this syndrome. The purpose of this paper is to present a case of CHARGE syndrome in a male infant highlighting the clinical findings of this unusual entity. Patients with CHARGE syndrome have flat facies with a sloping forehead and a flattened nose tip. The ear is cup-shaped with a hypoplastic lobe, resulting from deficient cartilage in the outer ear and lack of innervation of the facial nerve. Anosmia due to an absence or dysfunction of the olfactory nerve (CN I), facial paralysis (CN VII), and sensorineural hearing loss (CN VIII) are also observed. On the other hand, abnormalities attributable to CN IX, X, and XI may lead to difficulties in swallowing, esophageal reflux.

Keywords: CHARGE Syndrome, DNA helicase, CHARGE Association, CHD7, Clinic.

Introducción:

El síndrome de Charge es una asociación genética caracterizada por la presencia de variables anomalías congénitas multisistémicas, con patrón de herencia autosómica dominante, la causa más frecuente es la mutación del gen que codifica a la proteína 7 de unión al cromodominio de la ADN helicasa (CHD7) y cuyo locus se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 8 (8q12.1), se ha identificado en aproximadamente el 60 – 70% de los pacientes con diagnóstico clínico de síndrome de CHARGE. La asociación CHARGE fue descrita por primera vez en 1979 por Hall et al., En 17 niños con anomalías congénitas múltiples que fueron comprobados por atresia de coanas (Hall, 1979). En el mismo año, Hittner informó este síndrome en 10 niños con colobomas oculares y múltiples anomalías congénitas (Blake y Prasad, 2006) por lo tanto, el síndrome también se conoce como síndrome de Hall-Hittner (Blake y Prasad, 2006 y Hittner, Hirsch, Kreh y Rudolph, 1979) Pagon, Graham, Zonana y Young en 1981 acuñó el acrónimo CHARGE asociación (coloboma, defectos cardíacos, atresia de coanas, retraso en el crecimiento y el desarrollo, hipoplasia genital, anomalías del oído / sordera) como una asociación no aleatoria de las anomalías que ocurren juntos con mayor frecuencia lo que cabría esperar sobre la base del azar.

La incidencia de éste síndrome oscila entre 0.1-1.2/10,000 nacidos vivos, sin embargo, puede ser subestimado por no ser reconocido o diagnosticado oportunamente y posterior a ello la importancia de impartir un adecuado consejo genético familiar. En los últimos 15 años, la especificidad de este patrón de malformaciones ha alcanzado el nivel que muchos médicos ahora consideran que es un síndrome CHARGE reconocible.

El objeto del presente informe es presentar caso clínico con Síndrome CHARGE evaluado en la Unidad de Genética Médica - Universidad de Los Andes (UGM-ULA) haciendo énfasis en los hallazgos clínicos de ésta patología inusual.

Descripción de caso clínico:

Lactante menor masculino, de 3 meses de edad, natural y procedente de Ejido, Estado Mérida, referido para su evaluación en la Unidad de Genética Médica de la Universidad de Los Andes, por presentar pabellones auriculares displásicos, apéndices preauriculares, micropene y criptorquidia bilateral.

Antecedentes: Familiares: el padre de 51 años y la madre de 36 años de edad, sanos. El paciente es hijo único de la unión de sus padres, no consanguíneos, tiene dos medias hermanas paternas y dos medias hermanas maternas sanas, caso único familiar. Prenatales: el niño es producto de IIIG, IIP, IC, gestación simple, controlado sin complicaciones. Perinatales: obtenido a las 40 semanas por cesárea segmentaria por distocia de dilatación. El peso al nacer fue 3300 g y la talla 51 cm. Requirió maniobras de reanimación, hospitalizado presentando hipotermia y llanto débil. La pesquisa neonatal fue normal.

Examen Físico: Edad 3 meses. Parámetros somatométricos, Peso 5,5 kg (P₁₀₋₅₀), Talla 60,5 cm (P₅₀). Región frontal amplia con hipertriosis. Las pestañas superiores largas, escotadura en parpado inferior derecho proximal al ángulo externo del ojo sin pestañas y escleras azules. El puente nasal es cóncavo y la punta bulbosa. El paladar es ojival y micrognatia. Los pabellones auriculares se encontraron rotados posteriormente, en forma de asa, en lado derecho se aprecia apéndice preauricular pediculado y del lado contralateral hendidura a nivel de trago, el cual no se evidencia; el cuello es corto, (**Figura 1**). El tórax es simétrico, la auscultación cardiopulmonar soplo sistólico. El abdomen sin alteraciones, presenta micropene y criptorquidia bilateral. Las

extremidades con inclusión de 1º dedo entre 2º y 3º en ambas manos e hiperhidrosis en palmas. A nivel neurológico presentó hipotonía. Estudios realizados: Ultrasonido abdomino-pélvico realizado a los 3 meses de edad, reportó dilatación de asas intestinales, dilatación pielocalicial izquierda y ausencia de testículos en bolsa escrotal.

Al año de edad se realizaron los potenciales evocados auditivos en tallo cerebral, el cual no evidenció respuesta a la estimulación de cada oído. La ecocardiografía transtorácica reportó persistencia de conducto arterioso pequeño, a los 16 meses de edad. Un mes más tarde fue evaluado por el Oftalmología Pediátrica que evidencia coloboma en párpado inferior derecho a nivel de segmento anterior y a nivel de fondo de ojo hipoplasia de nervios ópticos bilaterales, el resto sin alteración. Estudio citogenético 46,XY en 30 metafases estudiadas. La hematología completa reportó linfocitosis, perfil tiroideo dentro de la normalidad, lactato, biotinidasa, aminoácidos en sangre y orina normales y test de cistina homocistina negativo.

Evolución: se mantiene en evaluación por el Centro de Desarrollo Infantil por retardo del desarrollo motor, hipotonía y alteración en el lenguaje. Además, por los Servicios de Endocrinología y Cirugía Pediátrica para resolución de criptorquidia.

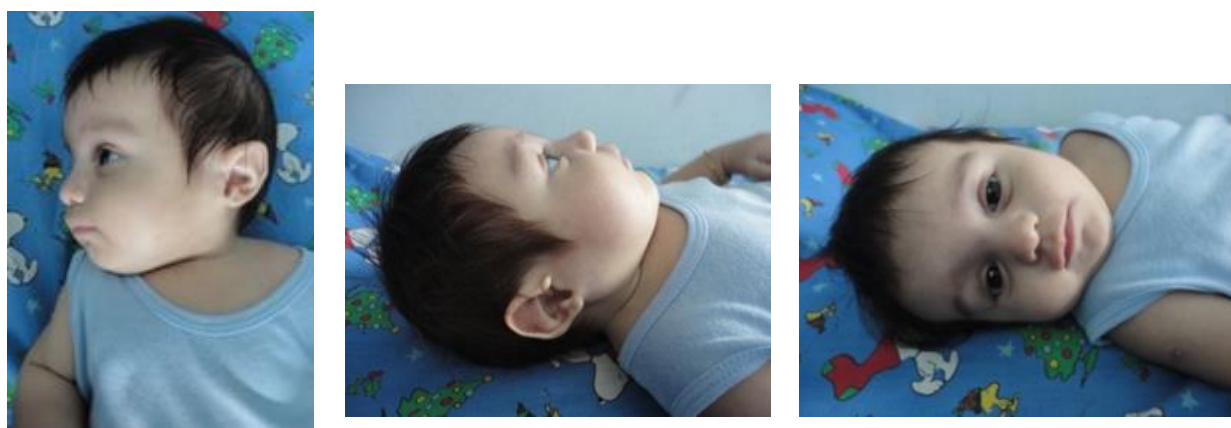


Figura 1. Lateral izquierdo a los 3 meses y 15 días de edad, se puede apreciar pabellón auricular rotado posteriormente, en forma de asa, micrognatia y cuello corto. Anteroposterior: región

frontal amplia, el puente nasal es cóncavo y la punta bulbosa. Lateral derecho se observa pabellón auricular rotado posteriormente, apéndice preauricular pediculado y el cuello es corto.



Figura 2. Lateral derecho al año y cuatro meses de edad, se puede apreciar pabellón auricular rotado posteriormente, en forma de asa y apéndice preauricular, micrognatia y cuello corto. Lateral izquierdo: región frontal amplia, puente nasal es cóncavo y la punta bulbosa.

Discusión:

El síndrome de CHARGE agrupa múltiples anomalías congénitas y debe su nombre a Guyot (Guyot, Gacek y DiRaddo, 1987), que formó un acrónimo con las siguientes características: coloboma, alteraciones cardíacas, atresia de coanas, retraso psicomotor y/o de crecimiento, alteración de genitales y alteración en las orejas. La incidencia es menor de 1/10.000 recién nacidos vivos y debido a la existencia de formas incompletas se piensa que está infradiagnosticado (Sanlaville y Verloes, 2007 y Pampal, 2010).

La mayoría son esporádicos (debidos a mutaciones de novo) pero se han descrito casos familiares, con madres generalmente poco afectadas e hijos con mayor severidad, por lo que se piensa en una transmisión autosómica dominante (Pampal, 2010 y Zentner, Layman, Martin y Scacheri, 2010).

Recientemente, se ha asociado a mutaciones en el gen CHD7 (chromodomain helicase DNA-binding protein), localizado en la región cromosómica 8q12.1 (Pampal, 2010 y Verloes, 2005).

Es muy frecuente encontrar pacientes sin todas las malformaciones que contiene el acrónimo, catalogándolos de CHARGE «parcial», «atípico» o «incompleto». Criterios mayores para su diagnóstico: coloboma, atresia de coanas, alteraciones faciales, alteraciones del pabellón auditivo y alteraciones del oído medio o interno. Criterios menores: defectos cardiacos, retraso psicomotor y/o de crecimiento, anomalías genito-urinarias, retraso en el inicio de la pubertad y la presencia de un fenotipo típico. Se define síndrome de CHARGE típico por 3 criterios mayores o 2 mayores con 2 menores; CHARGE parcial o incompleto por 2 mayores y 1 menor; y CHARGE atípico por 2 mayores de forma aislada, o 1 mayor y 3 menores (Lalani, Safiullah, Fernbach, Harutyunyan, Thaller y Peterson, 2006).

La mutación en el gen CHD7 se identifica en 2/3 de los casos; en los restantes se cree que puede deberse a heterogeneidad genética, mutaciones en intrones del gen CHD7, deleciones en exones (perdidos por secuenciación) o mutaciones en la región 3' o 5'. CHD7 pertenece a una familia de proteínas que participan en la organización de la cromatina, participando en múltiples vías de desarrollo en la época fetal, dato que explica la gran disparidad de anomalías presentes en este síndrome. La identificación de mutaciones permite establecer el diagnóstico de certeza, lo que, junto con el mejor conocimiento del síndrome, han conllevado un aumento de diagnósticos en la última década. (Aramaki, Udaka, Kosaki, Makita, Okamoto y Yoshihashi, 2006 y Blake y Prasad, 2006).

Los pacientes con CHARGE tienen facies planas con pendiente de la frente y punta aplanada de la nariz. El oído tiene forma de copa con un lóbulo hipoplásico, resultante de cartílago deficiente en el oído externo y la falta de innervación del nervio facial. Anosmia debido a una

ausencia o disfunción del nervio olfativo (NC I), la parálisis facial (NC VII), y la pérdida de audición neurosensorial (NC VIII) también son observadas. Por otra parte, anomalías atribuibles a los NC IX, X, y XI pueden dar lugar a dificultades para deglutir, reflujo esofágico. La pérdida de audición ocurre con frecuencia, y puede ser conductiva o neurosensorial. Además de un anormal NC VIII, los pacientes pueden tener un yunque hipoplásico, defecto Mondini (desarrollo anormal de la cóclea resultando en menos de 2,5 vueltas), o canal semicircular ausente. Las pruebas genéticas se realizan para confirmar el diagnóstico. (Blake y Prasad, 2006).

A causa de las deformidades clásicas del oído medio e interno asociado con CHARGE, una tomografía computarizada del hueso temporal es valiosa. Una respuesta cerebral audiograma y auditiva (ABR) se realizan para evaluar el tipo y gravedad de la audición. La Imagenología es muy útil para delinear la forma de la coana. La Visualización radiográfica del tracto olfatorio y otros depresores del SNC también se deben realizar. (Arndt, Laszig y Beck, 2010).

La atresia de coanas puede conducir a una emergencia aérea. Como siempre, la estabilización de la vía aérea debe ser una prioridad. La intubación endotraqueal se debe realizar en presencia de un anestesiólogo pediátrico y / o otorrinolaringólogo. Una traqueotomía puede ser necesaria en algunos casos. La corrección quirúrgica de atresia de coanas puede ser difícil pero debe intentarse. Un abordaje endoscópico puede ser utilizado por primera vez, y utilizar un enfoque transpalatal si la cirugía endoscópica fracasa. Los implantes cocleares pueden ser una opción, sin embargo, la anatomía del oído debe ser estudiado y la presencia del octavo nervio debe ser confirmado por TC y / o resonancia magnética por imágenes (MRI) (Blake y Prasad, 2006). La percepción del habla y el lenguaje son difíciles de evaluar en pacientes con retraso del desarrollo u otro tipo de limitaciones.

En este sentido, es crucial que en primer lugar se realice un diagnóstico acertado de la entidad; en segunda instancia, deberá conocerse su historia natural al momento de emitir el consejo genético de importancia para el individuo y la familia. Estas dos variables —diagnóstico y conocimiento de la historia natural— hacen posible establecer directrices para la supervisión de la salud y orientación preventiva de estos pacientes, ayudando a profesionales y familiares a desarrollar regímenes individualizados así como planes terapéuticos específicos para cada paciente.

Referencias:

- Aramaki M, Udaka T, Kosaki R, Makita Y, Okamoto N, Yoshihashi H, et al. Phenotypic spectrum of CHARGE).
- Arndt S, Laszig R, Beck R, et al. Spectrum of hearing disorders and their management in children with CHARGE syndrome. *Otol Neurotol* 2010;31(1): 67-73.
- Blake KD, Prasad C. CHARGE Syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:34.
- Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:34.
- Guyot JP, Gacek RR, DiRaddo P. The temporal bone anomaly in CHARGE association. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1987;113:321-4.
- Hall BD: Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr* 1979, 95:395-398. .
- Hittner H, Hirsch N, Kreh G, Rudolph A: Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation: a syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979, 16:122-128.
- Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, Harutyunyan KG, Thaller C, Peterson LE, et al. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet*. 2006;78:303-14.

Pagon RA, Graham JM Jr, Zonana J, Young SL: Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 1981, 99:223-227.

Pampal A. CHARGE: an association or a syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74:719-22.

Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. *EJHG*. 2007;15:389-99.

Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet*. 2005;133:306-8.

Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet*. 2010;152:674-86.