

El síndrome CHARGE

CHARGE syndrome

Dr. Carlos Javier Lobete Prieto^a, Dra. Isabel Llano Rivas^a, Dr. Joaquín Fernández Toral^a
y Dra. Pilar Madero Barrajió^b

RESUMEN

El síndrome CHARGE debe su nombre a un acrónimo definido por varios defectos congénitos: coloboma, cardiopatía (*heart*), atresia de coanas, retraso psicomotor y del crecimiento, genitales anómalos, malformaciones auriculares (*ear*) y/o sordera. Su causa más frecuente es una mutación del gen de la proteína de unión al cromodominio de la ADN helicasa (CHD7) identificada hasta en un 60% de los casos y su frecuencia se establece en torno a 1/10.000 nacidos vivos. Presentamos 3 pacientes no relacionados, identificados clínicamente y con distinta mutación en el gen CHD7.

Palabras clave: CHARGE, coloboma, atresia de coanas, oído, malformaciones.

SUMMARY

The characteristic phenotype of CHARGE syndrome includes: coloboma, congenital heart defect, choanal atresia, retarded growth and development, genital abnormalities, ear anomalies with or without hearing loss, which give the name (an acronym) to this condition. The molecular cause in 60% of the cases are mutations in the chromodomain helicase DNA-binding protein gene (CHD7), with an estimated frequency of 1 in 10,000 live born infants.

We describe 3, not related patients with a clinical diagnosis of CHARGE syndrome and each of them with a different mutation in the CHD7 gene sequence.

Key words: CHARGE, ocular coloboma, choanal atresia, ear, malformations.

INTRODUCCIÓN

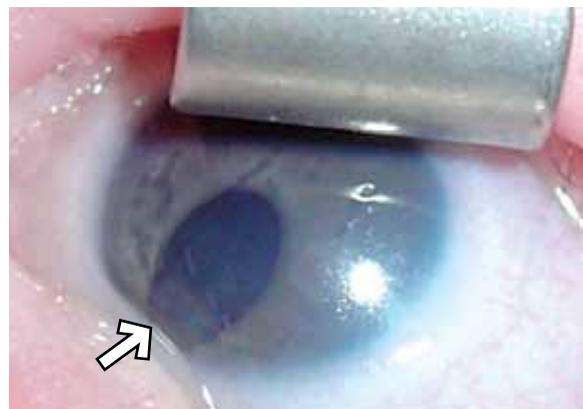
El síndrome CHARGE es una asociación de anomalías de aparición poco frecuente y esporádica, con expresividad muy variable, que en la mayor parte de los casos se debe a mutaciones en el gen CHD7. Las iniciales de sus características clásicas en inglés definen el acrónimo: C (coloboma ocular), H (cardiopatía), A (atresia de coanas),

R (retraso del crecimiento y psicomotor), G (hipoplasia genital) y E (anomalías del pabellón auricular o sordera).

CASUÍSTICA

Paciente N° 1: Neonato pretérmino (33 semanas de edad gestacional) hijo de padre de 44 años y madre de 37, sanos y no consanguíneos, con una hermana previa sana. Muestra microftalmía izquierda y coloboma bilateral en iris y retina (*Figura 1*). Conducto arterioso persistente que requiere cierre percutáneo. Al nacimiento pesa 2270 g con longitud de 42,5 cm y perímetro craneal 32,5 cm (P75, P25 y P90 para su edad gestacional). A los 2 años y 3 meses su peso es 12,3 kg (P10), la talla 79,5 cm (por debajo del P3) y el perímetro craneal 47,3 cm (P3). El desarrollo psicomotor está afectado de manera importante. Presenta hipoplasia genital con micropene y criptorquidia. Padece hipoacusia neurosensorial (precisa prótesis audiológica) con dismorfia auricular. No tiene atresia ni estenosis de coanas. Muestra un nevus azul extenso en nalgas. El estudio molecular mediante secuenciación bidireccional de regiones codificantes del gen CHD7 muestra la mutación c.3205C<T (p.Arg 1069X) en heterocigosis en el exón 13, no presente en sus padres. Esta mutación provoca un prematuro codón STOP en el ARNm que producirá una proteína truncada.

FIGURA 1. Coloboma de iris



- a. Unidad de Genética. Departamento de Pediatría.
Hospital Universitario Central de Asturias.
b. Centro de Análisis Genéticos (CAGT).

Correspondencia:

Dr. Carlos Javier Lobete Prieto: carloslobete@hotmail.com

Conflicto de intereses:

Nada que declarar.

Recibido: 12-5-09

Aceptado: 14-7-09

Paciente N° 2: Niña recién nacida a término, hija de padre de 42 años y madre de 39 años, no consanguíneos y sanos, con hermano de 21 años sano. Muestra colobomas coriorretinianos bilaterales que no afectan la visión, comunicación interauricular y atresia bilateral de coanas. El crecimiento está disminuido desde el periodo neonatal: pesa al nacimiento 1900 g (P<3) con longitud de 44 cm (P<3) y perímetro cefálico de 32 cm (P<3). A los 3 años y 10 meses de edad se sitúa con un peso de 12 kg (P3), talla 90 cm (<P3) y cefálico de 48 cm (P10) con llamativa micrognatia asociada. El desarrollo psicomotor está retrasado en grado leve. No presenta anomalías genitales. La audición es normal pero muestra un pabellón auricular derecho despegado, blando y dismórfico. En las pruebas de imagen complementarias se objetiva un quiste subependimario anexo al núcleo caudado izquierdo y dos vértebras cervicales hendidas (Figura 2). El análisis molecular del gen CHD7, mediante secuenciación de sus regiones codificantes, evidencia una mutación-inserción c.5833C<T (p.Arg 1945X) en heterocigosis en el exón 29, con normalidad en el estudio de sus padres.

Paciente N° 3: Niña recién nacida a término, hija única de padres jóvenes (25 y 22 años), sanos y no consanguíneos. Muestra coloboma en el nervio óptico izquierdo que condiciona una alte-

ración en su conducción nerviosa, comunicación interauricular, arteria subclavia anómala y coartación de aorta, que precisa reparación quirúrgica. Su desarrollo psicomotor está claramente afectado y presenta una somatometría neonatal con peso de 2620 g (P5), longitud de 47 cm (P5) y perímetro craneal de 31 cm (<P3). Evolutivamente, a los 3 años y 11 meses se sitúa en un peso de 13 kg (P3-10), talla 84,5 cm (P<3) y perímetro craneal 47 cm (P<3). El pabellón auricular tiene forma de concha con hipoplasia del lóbulo derecho (Figura 3) y sufre una sordera neurosensorial con agenesia de conductos semicirculares e hipoplasia coclear bilateral, con partición incompleta de tipo Mondini que requiere un implante coclear. A ello, se le suma paresia facial izquierda. No presenta atresia ni estenosis de coanas. La secuenciación bidireccional de todas las regiones codificantes del gen CHD7 detecta, en heterocigosis, la mutación c.5665+2dup en el sitio dador de ajuste y empalme (splicing) del intrón 28, con normalidad en sus padres.

DISCUSIÓN

Hall y Hittner describieron de manera independiente, en 1979, la asociación no aleatoria de múltiples anomalías congénitas con la atresia de coanas y el coloboma como principales características, respectivamente.^{1,2} El acrónimo CHARGE fue acuñado por Pagon,³ en 1981; pero, por la asociación de los déficit de crecimiento y mental, debería actualizarse como CHARRGE.

La frecuencia, que parece estar infraestimada, se encuentra entre 1:8500 y 1:12 000 nacidos vivos.⁴

FIGURA 2. Vértebras cervicales altas con defecto de fusión de los arcos vertebrales posteriores (flechas)

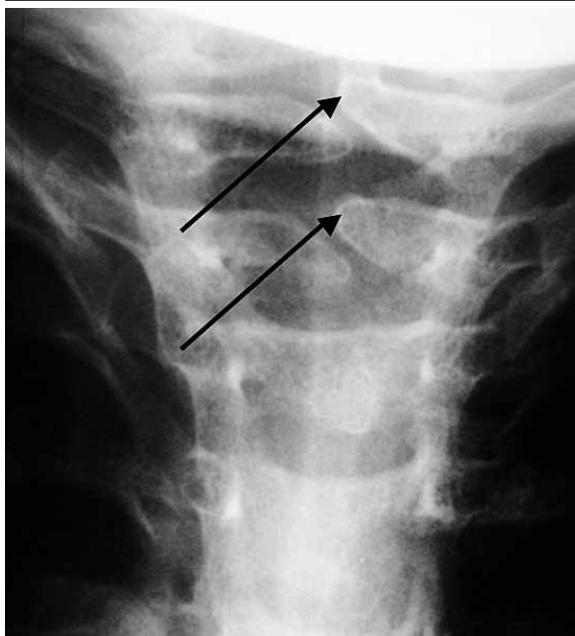


FIGURA 3. Pabellón auricular dismórfico



En la mayoría de casos aparece esporádicamente, aunque se ha descrito la transmisión autosómica dominante⁵ y la afectación de gemelos monocigóticos. Tellier encontró un incremento significativo de la edad paterna al nacimiento comparada con la de la población general,⁶ tal como en nuestros dos primeros pacientes, lo que orienta hacia un origen neomutacional con una potencial transmisión hereditaria de los afectados de tipo autosómico dominante. Desde el punto de vista empírico, la recurrencia para los siguientes hermanos se sitúa en 1-2%⁷ y se atribuye a la posibilidad de mosaicismo gonadal.

La expresividad fenotípica es muy variable y no existe una relación establecida entre genotipo y fenotipo,⁸ entre otras razones, por la variabilidad mutacional y por el escaso número de pacientes así identificados.

En 1998, un grupo de expertos definió los 4 criterios mayores (atresia de coanas, coloboma, pabellones auriculares característicos y afectación de pares craneales) y los criterios menores (cardiopatía, hipoplasia genital, labio o paladar hendidos, fístula traqueoesofágica, cara peculiar, retraso del crecimiento o del desarrollo psicomotor). Para establecer el diagnóstico son necesarios 4 criterios mayores, o 3 mayores y 3 menores.⁹ Aún así, debe ser considerado como posible si cumple uno o dos criterios mayores y varios menores.

En una serie de 47 casos propios y 150 revisados de la bibliografía, Tellier describió la frecuencia de aparición de las distintas características clásicas (aunque antes del conocimiento causal).

El coloboma o la microftalmía se encuentran

en un 82% de los pacientes. La cardiopatía en el 74%, la atresia de coanas en 54%, el retraso del crecimiento en el 78%, y el retraso mental en un 72%. Las anomalías genitales eran más frecuentes en los varones: un 71% frente a un 29% de las niñas, debido a la más fácil valoración clínica. Por último, las anomalías del pabellón auricular o la sordera se encontraban hasta en un 89%.¹⁰

La mortalidad se encuentra en un 30-49% y ocurre habitualmente en los primeros 6 meses de vida.¹⁰

El síndrome se debe, hasta en un 60%, a mutaciones en el gen CHD7 (*chromodomain helicase DNA-binding protein*)^{11,12} que se encuentra en la región 8q12 y participa en el desarrollo y regulación del ciclo celular.¹³ En la región 7q21.11 se encuentra la otra mutación descubierta como responsable, que afecta al gen de la semaforina 3E (SEMA3E).¹⁴

Nuestros tres pacientes cumplen al menos tres criterios diagnósticos mayores y tres menores. Los dos primeros presentan mutaciones en exones del gen CHD7, ya descritas en otros pacientes CHARGE.¹³ Nuestro tercer paciente tiene alterado el sitio dador de *splicing* de un intrón, lo cual es probablemente patogénico.¹⁵ La mutación específica del intrón 28 no ha sido encontrada en la bibliografía revisada.^{5,8,13-15} Además, tienen alguna característica diferencial que podría sumarse al espectro clínico: nevus azul extenso, en el paciente 1 y quiste subependimario y defecto de fusión de arcos vertebrales posteriores de dos vértebras cervicales, en el caso 2.

TABLA 1. Características clínicas de los pacientes

Características clínicas	Caso 1 (niño)	Caso 2 (niña)	Caso 3 (niña)
Coloboma/Microftalmía	+ (bilateral iris-retina)/+	+ (bilateral coriorretiniano)/-	+ (nervio óptico izqdo)/-
Cardiopatía	+ (PCA)	+ (CIA)	+ (CIA, CoA)
Atresia de coanas	-	+	-
Retraso del crecimiento	+	+	+
Retraso psicomotor	++	+	++
Hipoplasia genital	+	-	-
Dismorfia auricular	+	+	+
Sordera	+	-	+
Mutación Gen CHD7	Exón 13 c.3205C<T (p.Arg1069X)	Exón 29 c.5833C<T (p.Arg1945X)	Intrón 28 c.5665+2p
Otras	Nevus azul extenso	Defecto de fusión vértebras cervicales. Quiste subependimario	Paresia facial

PCA: Persistencia del conducto arterioso. CIA: Comunicación interauricular. CoA: Coartación de aorta. Izqdo: izquierdo.

CONCLUSIÓN

La sospecha del síndrome es importante en todo niño con alguna de las características clínicas más específicas, como la atresia de coanas, las colobomas, las anomalías auriculares o la hipoacusia. Una vez confirmado clínicamente o genéticamente, se requiere una evaluación completa para determinar otras malformaciones no detectadas clínicamente, el grado de la discapacidad intelectual, así como el asesoramiento genético tras el estudio familiar (neomutación de transmisión autosómica dominante en el afectado o posibilidad de un reordenamiento cromosómico que afecte a 8q12 en un progenitor), y la eventualidad del diagnóstico prenatal en un siguiente embarazo si la causa citogenética o molecular ha sido identificada. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr* 1979;95(3):395-8.
- Hittner HM, Hirsch NJ, Kreh GM, et al. Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation-a syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979;16(2):122-8.
- Pagon RA, Graham JM, Jr., Zonana J, et al. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 1981;99(2):223-7.
- Issekutz KA, Graham JM, Jr., Prasad C, et al. An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study. *Am J Med Genet A* 2005;133A(3):309-17.
- Delahaye A, Sznajer Y, Lyonnet S, et al. Familial CHARGE syndrome because of CHD7 mutation: clinical intra and interfamilial variability. *Clin Genet* 2007;72(2):112-21.
- Tellier AL, Lyonnet S, Cormier-Daire V, et al. Increased paternal age in CHARGE association. *Clin Genet* 1996;50(6):548-50.
- Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:34.
- Jongmans MC, Hoefsloot LH, van der Donk KP, et al. Familial CHARGE syndrome and the CHD7 gene: a recurrent missense mutation, intrafamilial recurrence and variability. *Am J Med Genet A* 2008;146A(1):43-50.
- Blake KD, Davenport SL, Hall BD, et al. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37(3):159-73.
- Tellier AL, Cormier-Daire V, Abadie V, et al. CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet* 1998;76(5):402-9.
- Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* 2004;36(9):955-7.
- Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD, et al. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2006;78(2):303-14.
- Woodage T, Basrai MA, Baxevanis AD, et al. Characterization of the CHD family of proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(21):11472-7.
- Lalani SR, Safiullah AM, Molinari LM, et al. SEMA3E mutation in a patient with CHARGE syndrome. *J Med Genet* 2004;41(7):e94.
- Vuorela P, la-Mello S, Saloranta C, et al. Molecular analysis of the CHD7 gene in CHARGE syndrome: identification of 22 novel mutations and evidence for a low contribution of large CHD7 deletions. *Genet Med* 2007;9(10):690-4.