

Síndrome de CHARGE y mutación en el gen CHD7

CHARGE syndrome and CHD7 gene mutation

Sr. Director:

El síndrome de CHARGE agrupa múltiples anomalías congénitas y debe su nombre a Guyot¹, que formó un acrónimo con las más características: coloboma, alteraciones cardíacas, atresia de coanas, retraso psicomotor y/o de crecimiento, alteración de genitales y alteración en las orejas¹. La incidencia es menor de 1/10.000 recién nacidos vivos^{2,3} y debido a la existencia de formas incompletas se piensa que está infradiagnosticado². 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^{3,4}. Recientemente, se ha asociado a mutaciones en el gen CHD7 (*chromo-domain helicase DNA-binding protein*), localizado en la región cromosómica 8q12.1³⁻⁵. Se presenta un paciente afectado de síndrome de CHARGE con estudio genético confirmativo.

Recién nacido varón tras parto vaginal a las 39 + 5 semanas de edad gestacional, Apgar 4/9, peso recién nacido 3,910 kg, longitud 50 cm y perímetro cefálico 34 cm. Padres sanos no consanguíneos; sin abortos. Estridor laríngeo desde el nacimiento. Fenotipo dismórfico con pabellones auriculares de implantación posterior y displásicos, filtrum largo y labio superior fino. Genitales hipoplásicos. Atresia de coana izquierda. Disfunción de la vía auditiva en potenciales auditivos tronculares. Comunicación interauricular tipo *ostium secundum* y comunicación interventricular, que se cerraron espontáneamente. Coloboma retiniano en ojo derecho. Desde los 6 meses, episodios de apnea, mirada perdida y cianosis peribucal con hipotonía generalizada de menos de 1 minuto de duración. Con 15 meses se aprecia micropene; peso, talla y perímetro cefálico por debajo del percentil 3. Con 15 meses, lenguaje gestual con escasos bisílabos referenciales; con 18 meses, dice 4-5 palabras. Inicia gateo a los 16 meses y marcha autónoma a los 19 meses. Con 3 años preocupa un contacto no brillante, algo disperso, que utiliza jerga sin significado y cierta torpeza motriz. La RM cerebral a los 22 meses fue normal. Estudio molecular para el análisis de pequeñas delecciones/inserciones y mutaciones puntuales en la región codificante y los sitios de *splicing* del gen CHD7, apreciándose dos cambios en heterocigosis: en el exón 21, transición de una adenina por una guanina (c.4787A > G), mutación que produce a nivel de la proteína un cambio de asparagina de la posición 1596 por una glicina (p.Asp1596Gly), y una segunda alteración (c.4614T > C) que no produce cambio de aminoácido en la proteína.

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 cardíacos, retraso psicomotor y/o de crecimiento, anomalías genito-uritarias, 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 menores⁶. La mutación en el gen CHD7 se identifica en 2/3 de los casos³⁻⁵; en los restantes se cree que puede deberse a heterogeneidad genética, mutaciones en intrones del gen CHD7, delecciones en exones (perdidos por secuenciación) o mutaciones en la región 3' o 5'^{3,5}. CHD7 pertenece a una familia de proteínas que participan en la organización de la cromatina, participando en múltiples vías de desarrollo en la época fetal³, dato que explica la gran disparidad de anomalías presentes en este síndrome. La identificación de mutaciones permite establecer el diagnóstico de certeza^{7,8}, lo que, junto con el mejor conocimiento del síndrome, han conllevado un aumento de diagnósticos en la última década.

Bibliografía

- Guyot JP, Gacek RR, DiRaddo P. The temporal bone anomaly in CHARGE association. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1987;113:321-4.
- Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:34.
- Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. *EJHG.* 2007;15:389-99.
- Pampal A. CHARGE: an association or a syndrome? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:719-22.
- 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.
- Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet.* 2005;133:306-8.
- 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.
- Aramaki M, Uda T, Kosaki R, Makita Y, Okamoto N, Yoshihashi H, et al. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *J Pediatr.* 2006;148:410-4.

A. de Arriba Muñoz^{a,*}, L. Monge Galindo^{a,b},
J. López Pisón^{a,b}, M. Lafuente Hidalgo^{a,b},
R. Pérez Delgado^{a,b}, M. Domínguez Cajal^a, V. Rebage^{b,c}

^a Unidad de Neuropediatría, Hospital Universitario Miguel Server, Zaragoza, España

^b Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

^c Unidad de Neonatología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ade arriba@salud.aragon.es
(A. de Arriba Muñoz).

doi:10.1016/j.nrl.2010.10.011