

Síndrome CHARGE: reporte de caso

CHARGE syndrome: case report

María Amparo Acosta-Aragón¹, Stephany Arias-Linthon²,
Juan Camilo Tobar-Solarte³

Resumen. El síndrome CHARGE es un trastorno genético raro que generalmente se diagnostica durante el período prenatal o neonatal, con la identificación de numerosas anomalías dismórficas y congénitas, como coloboma, defectos cardíacos, atresia de coanas, retraso del crecimiento, hipogonadismo y defectos auditivos, con una incidencia de 1 por cada 12.000 a 15.000 nacidos vivos. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante, y entre el 60% y el 70% de los casos se deben a mutaciones que alteran la secuencia del gen CHD7 en el cromosoma 8, las cuales en su mayoría (>90%) son mutaciones de novo. Se describe el caso de una paciente de 6 años con sospecha de síndrome de malformaciones múltiples, que presentó al examen físico talla baja, pabellones de baja implantación, frente amplia, antecedentes de atresia esofágica, hipoacusia neurosensorial, coloboma y riñón en herradura, los cuales son criterios mayores y menores para el diagnóstico clínico de la entidad. Posteriormente, se realizó secuenciación del exoma completo, detectándose alteración del gen CHD7, que confirmó el diagnóstico de síndrome CHARGE. Se debe tener presente que, aunque la prueba molecular confirma el diagnóstico, un gran porcentaje de los pacientes con diagnóstico clínico de síndrome CHARGE no presentan alteraciones en la secuencia de este gen; por lo tanto, el diagnóstico clínico, basado en las alteraciones fenotípicas, continúa demostrando su relevancia.

Palabras clave: síndrome CHARGE, mutación, asociación CHARGE, genética.

Abstract. CHARGE syndrome is a rare genetic disorder, which is usually diagnosed during the prenatal or neonatal period with the identification of numerous dysmor-

¹ Médica, MSc en Biología-Genética Clínica, PhD en Genética de Poblaciones Humanas y Genética Forense. Profesora Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Hospital Universitario San José. Popayán, Colombia.

² Médica, Universidad del Cauca, Hospital Universitario San José. Popayán, Colombia. E-mail: stephany95al@gmail.com.

³ Médico, Universidad Libre, Seccional Cali. Médico Rural, Clínica La Estancia. Popayán, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2021;25:441-447. <https://doi.org/10.36384/01232576.356>.

Recibido el 21 de mayo de 2020; aceptado el 2 de noviembre de 2020. Editora Médica Colombiana S.A., 2021[©].

phic and congenital abnormalities, characterized by coloboma, heart defects, choanal atresia, retarded growth and development, hypogonadism, and hearing defects, with an incidence of 1 in every 12,000 to 15,000 live births. It has an autosomal dominant inheritance pattern, and between 60% and 70% of cases are caused by mutations in the *CHD7* gene at chromosome 8, with the majority (>90%) of mutations occurring *de novo*. The case of a 6-year-old patient with a multiple malformation syndrome is described, who presented during the physical examination with short stature, ear abnormalities, prominent forehead, a history of esophageal atresia, sensorineural hearing loss, coloboma and horseshoe kidney, which are major and minor criteria for the clinical diagnosis of this condition. Subsequently, complete exome sequencing was performed, detecting a mutation in the *CHD7* gene, that confirmed the diagnosis of CHARGE syndrome. It should be noted that although the molecular test confirms the diagnosis, a large percentage of patients with a clinical diagnosis of CHARGE syndrome do not have mutations in this gene sequence; therefore, clinical diagnosis, based on phenotypic features, continues demonstrating its relevance.

Keywords: CHARGE syndrome, mutation, CHARGE association, genetics.

Introducción

El síndrome CHARGE es un conjunto de anomalías congénitas con expresividad muy variable, que afecta múltiples órganos y que, adicionalmente, puede incluir alteraciones cognitivas y de comportamiento [1]. Es un síndrome genético raro, con una incidencia de 1 por cada 12.000 a 15.000 nacidos vivos [1,2]. Aunque el patrón de herencia es autosómico dominante, en su mayoría (>90%) ocurre por mutaciones *de novo* en el gen *CHD7* [3,4], el cual codifica para la proteína 7 de unión al cromodominio de la ADN helicasa, una proteína que participa en la remodelación de la cromatina. Además, el gen *CHD7* parece tener una función fundamental en el control de la actividad de las células de la cresta neural, las cuales son células pluripotenciales con capacidad migratoria [1,5-7].

Fue descrito por primera vez en 1979 por Hall y Hittner, pero fue Pagon y sus colaboradores quienes acuñaron el término CHARGE, como un acrónimo que

reúne un conjunto de malformaciones congénitas [2], con las iniciales de sus características clásicas en inglés: C por coloboma ocular, H por cardiopatía, A por atresia de coanas, R por retraso del crecimiento y psicomotor, G por hipoplasia genital y E por anomalías del pabellón auricular o sordera [5,8]. Sin embargo, en la actualidad se conoce que el acrónimo no da una descripción adecuada del síndrome, ya que puede manifestarse como una combinación de características clínicas mayores y menores (**tabla 1**), las cuales se utilizan para determinar la probabilidad de un diagnóstico clínico de la entidad [1].

Inicialmente, este síndrome era reconocido como una asociación, pero en el año 2014, Vissers y colaboradores encontraron que variaciones patogénicas en el gen *CHD7*, localizado en el cromosoma 8 (8q12), serían las responsables de desencadenar las anomalías que originan este síndrome [11]. Entre el 60% y el 70% de los casos de síndrome CHARGE son debidos a mutaciones que alteran la secuencia del gen *CHD7*

Tabla 1. Criterios mayores y menores para el diagnóstico de síndrome CHARGE, de acuerdo con los criterios de Blake y Verloes

Blake* (1998)	Verloes† (2005)
Criterios mayores	
Coloboma ocular	Coloboma ocular
Atresia o estenosis de coanas	Atresia o estenosis de coanas
Afectación de nervios craneales	Hipoplasia/aplasia de los canales semicirculares
Alteraciones del oído (pabellón atípico, oído medio o interno)	
Criterios menores	
Defectos cardíacos	Afectación romboencefálica
Hipoplasia genital	Disfunción hipotálamo-hipofisaria
Alteraciones en el desarrollo y crecimiento	Alteraciones del oído medio o externo
Fisura palatina y/o labio leporino	Cardiopatía o malformación traqueoesofágica
Características faciales atípicas	Retraso mental
Fístula traqueoesofágica	
Otras manifestaciones ocasionales	
Alteraciones renales	
Alteraciones abdominales	
Hipoplasia del timo o paratiroides	
Escoliosis	
Anormalidades en la mano	
Alteraciones en el sistema inmune	
Alteraciones de la conducta	

* El diagnóstico CHARGE puede ser definitivo, si se cumplen 4 criterios mayores, o 3 mayores y 3 menores; o puede ser un diagnóstico posible o probable, si hay 1 o 2 criterios mayores acompañados de varios menores [9].

† El diagnóstico CHARGE puede ser típico, si se cumplen 3 criterios mayores, o 2 mayores y 2 menores; parcial, si se cumplen 2 mayores y 1 menor; y, atípico, si se cumplen 2 mayores, o 1 mayor y 3 menores [10].

[7]. Las proteínas codificadas por los genes *CHD* tienen capacidad de generar cambios en la organización de la cromatina para alterar el acceso de la maquinaria transcripcional, regulando de esta manera la expresión génica y participando en la regulación del ciclo celular y de la apoptosis. También son, por lo tanto, proteínas muy relevantes

en la regulación del desarrollo embrionario [1,3].

Caso clínico

Paciente femenina de 6 años de edad, procedente de Popayán, Cauca, quien se encontraba en custodia del Institu-

to Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF) desde el primer mes de vida, a cargo de madre sustituta desde los 14 meses. Hija de madre de 24 años (G1C1), cesárea por polihidramnios, con exposición a drogas (se desconocen cuáles) y traumas físicos durante la gestación, fue hospitalizada al nacer por hipoxia neonatal y atresia esofágica con corrección quirúrgica (los demás antecedentes perinatales son desconocidos).

Adicionalmente, presentaba antecedentes de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y trastorno de la motilidad esofágica, alteración de la deglución y disfagia oral, lo cual dificultaba el proceso de alimentación; también presentaba coloboma de retina bilateral, hipoacusia neurosensorial severa profunda bilateral, riñón en herradura (**figura 1**), marcado retraso del neurodesarrollo, y características dismórficas; sin embargo, no se documentó ninguna alteración cardíaca.

Al examen físico la paciente mostró talla baja y riesgo de bajo peso para la edad, de acuerdo con las tablas de la Organización Mundial de la Salud (OMS); pabellones auriculares simétricos, de baja implantación, rotados posteriormente con plegamiento e hipoplasia del hélix, braquicefalia con prominencia bitemporal, cara cuadrada, con asimetría facial derecha y desviación de la comisura labial derecha, paladar alto, frente amplia, nariz estrecha con puente nasal ancho, epicanto bilateral y hendiduras palpebrales anti-mongoloides e hipotonía.

Por las características clínicas que presentaba la paciente inicialmente, se enfocó el diagnóstico como asociación VACTERL. Posteriormente, se realizó cariotipo con resultados normales, mapeo radiográfico normal y se solicitó

estudio molecular de enfermedades mediante secuenciación de exoma completo, en el cual se detectó la presencia de heterocigosis de la variante patogénica c.7367C>G (p.Ser2456Ter) en el exón 34 del gen *CHD7* (**figura 2**), que corresponde a un cambio *non-sense*, responsable de la aparición de un codón de terminación prematuro en la posición 2465 de la proteína; este hallazgo se encuentra descrito en *The Human Gene Mutation Database* (CM081212) [12] asociado a síndrome CHARGE. Es de anotar que el 44% de las mutaciones están relacionadas con

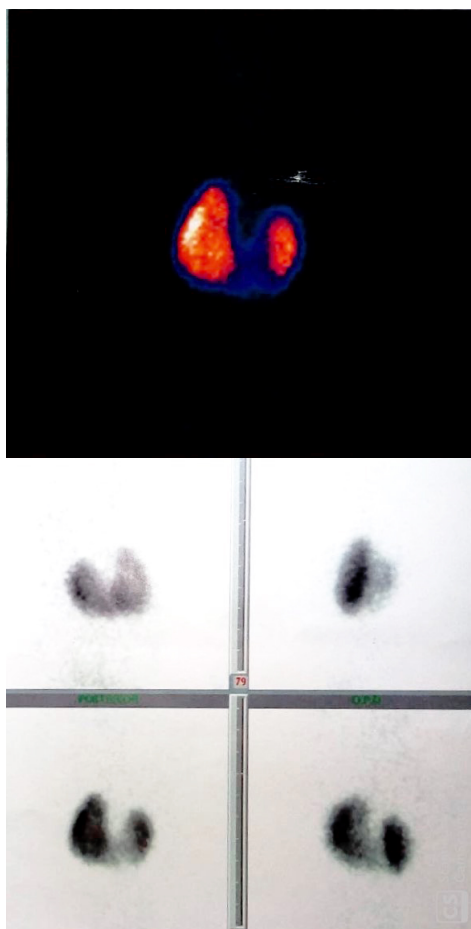


Figura 1. Gammagrafía renal donde se evidencia riñón en herradura.

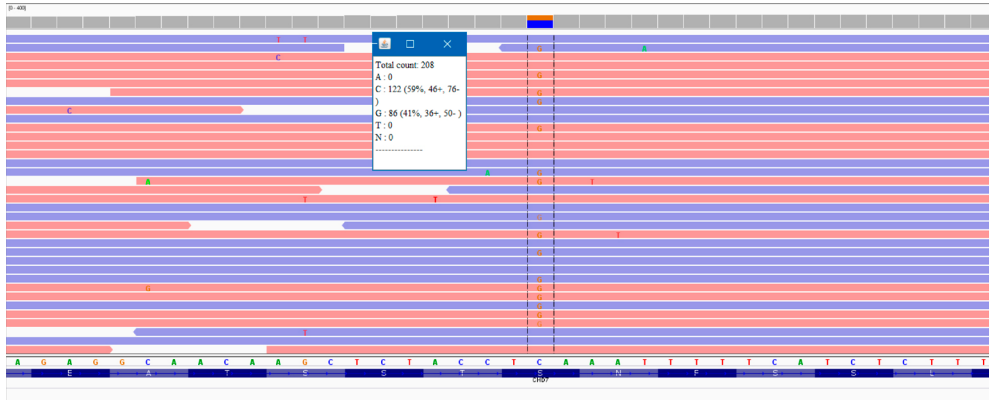


Figura 2. Electroferograma que muestra la presencia en heterocigosidad de la variante patogénica c.7367C>G (p.Ser2456Ter) en el gen *CHD7*. Imagen capturada con la herramienta IGV (*Integrative Genomics Viewer*). En el recuadro se anexa el número de lecturas "reads" de la variante e información sobre los alelos y la cigosidad de la misma.

cambios *nonsense* en estos pacientes [13]. De tal forma que se pudo establecer el diagnóstico de síndrome CHARGE con la prueba molecular.

Discusión

El síndrome CHARGE es un trastorno de herencia autosómico dominante, resultante de una mutación heterocigótica del gen *CHD7*, localizado en el brazo largo del cromosoma 8, en la posición 8q12, que codifica para la proteína 7 de unión al cromodominio de la ADN helicasa (*CHD7*), compuesta por 2.997 aminoácidos y dependiente de adenosina trifosfato (ATP) [2,14]. La *CHD7* remodela la cromatina, desmetilando el complejo histona-ADN, y así facilitando el acceso de la maquinaria molecular para la transcripción [15].

La expresión fenotípica CHARGE es variable, y durante varios años se han venido encontrando manifestaciones adicionales. Como se describió, para el diagnóstico clínico se utilizan criterios mayores y menores. Hasta el momento, los criterios propuestos por Blake y

colaboradores en 1998 (**tabla 1**) continúan siendo los más utilizados, en conjunto con los propuestos por Verloes y colaboradores en 2005 [3]. Las anomalías en los ojos, incluido el coloboma ocular que puede causar ceguera, se presentan en el 75% al 90% de los pacientes. La atresia o estenosis de coanas, que se manifiesta hasta en el 65% de los casos, dificulta la respiración, en tanto que las alteraciones del oído pueden ocasionar problemas de audición o del equilibrio en estos pacientes. Por su parte, el compromiso de los nervios craneales puede tener como resultado anosmia, expresión facial anormal, problemas para la alimentación y deglución [1,3], mientras que la hipoplasia genital, una característica común en el síndrome CHARGE (60% a 88%), puede ser más difícil de reconocer en las niñas [3,16,17].

Otras anomalías que pueden estar presentes incluyen la hipoplasia de los canales semicirculares, la disfunción hipotálamo-hipofisaria, incluyendo deficiencia de hormona de crecimiento y gonadotropina, la malformación de los órganos mediastina-

les, como corazón y esófago, y déficit cognitivo [10,14].

El pronóstico para estos pacientes varía, y la mortalidad suele ser elevada durante la etapa neonatal por la presencia de cardiopatía cianótica, atresia de coanas, deficiencia de células T y anomalías cerebrales; sin embargo, algunos recién nacidos cursan con variantes no tan severas de estas patologías, en cuyos casos la morbilidad y la mortalidad se relaciona con las complicaciones de las patologías de base, las complicaciones post-anestésicas y los problemas de alimentación [4].

En la paciente del caso expuesto se encontraron criterios mayores y criterios menores, de acuerdo con los sistemas de clasificación de Blake y Verloes: coloboma ocular, anomalías de pares craneales, pabellón auditivo atípico y alteración del oído medio, alteraciones renales, alteraciones en el crecimiento, cara atípica y alteraciones en la mano, lo que sugería, con una alta probabilidad, el diagnóstico clínico de síndrome CHARGE. Adicionalmente, a la paciente se le pudieron realizar estudios genéticos como la secuenciación del exoma completo, donde se detectó la presencia de una variante heterocigótica asociada al síndrome CHARGE, confirmando el diagnóstico. Se debe tener en cuenta que una tercera parte de los pacientes tienen prueba molecular negativa, y en ellos los criterios clínicos consignados en la **tabla 1** toman relevancia en el diagnóstico [14]. Entre el 5% y el 30% de los pacientes con prueba negativa para mutación del gen *CHD7*, presentan variantes patogénicas en otros genes únicos raros (*RERE*, *KMT2D*, *EP300*, *PUF60*), que podrían compartir una patología molecular que interrumpe la regulación epigenética del desarrollo de diversos órganos [6,18].

El síndrome CHARGE comparte características con el síndrome de delección 22q11.2, también conocido como síndrome de DiGeorge o velocardiofacial, con el síndrome Kabuki y con la asociación VACTERL, los cuales son diagnósticos diferenciales que deben considerarse, particularmente si no se dispone de la prueba molecular [3,19,20].

Conclusiones

Se presentó el caso de una paciente con síndrome CHARGE, la cual no solo manifestaba varios de los criterios mayores y menores, sino que tuvo confirmación diagnóstica a través de la prueba genética molecular, que detectó la presencia de una variante patogénica heterocigótica *c.7367C>G* (p.Ser2456Ter) en el gen *CHD7*, la cual condujo a la expresión clínica del síndrome. Se debe tener presente que, aunque esta prueba confirma el diagnóstico, un gran porcentaje de los pacientes con diagnóstico clínico de síndrome CHARGE no presentan alteraciones en este gen; por lo tanto, el diagnóstico clínico, basado en las alteraciones fenotípicas, continúa demostrando su relevancia. Teniendo en cuenta las múltiples afectaciones que presentan estos pacientes y con el fin de mejorar su calidad de vida, es muy importante tener un seguimiento e intervenciones multidisciplinarias.

Referencias

1. Chetty M, Roberts TS, Elmubarak M, Bezuidenhout H, Smit L, Urban M. CHARGE syndrome: genetic aspects and dental challenges, a review and case presentation. *Head Face Med* 2020;16:10. <https://doi.org/10.1186/s13005-020-00224-4>.
2. Cho HJ, Song MH, Choi SY, Kim J, Lee J, Kim UK, et al. Genetic analysis of the *CHD7* gene in

- Korean patients with CHARGE syndrome. *Gene* 2013;517:164-168. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.01.010>.
3. **Hsu P, Ma A, Wilson M, Williams G, Curotta J, Munns CF, et al.** CHARGE syndrome: a review. *J Paediatr Child Health* 2014;50:504-511. <https://doi.org/10.1111/jpc.12497>.
 4. **Usman N, Sur M.** CHARGE Syndrome. StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Acceso 15 de octubre de 2020. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559199/>.
 5. **Allen T.** CHARGE syndrome: diagnosis and clinical management in the NICU. *Adv Neonatal Care* 2012;12:336-342. <https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e318276c320>.
 6. **Bérubé-Simard FA, Pilon N.** Molecular dissection of CHARGE syndrome highlights the vulnerability of neural crest cells to problems with alternative splicing and other transcription-related processes. *Transcription* 2019;10:21-28. <https://doi.org/10.1080/21541264.2018.1521213>.
 7. **Natung T, Goyal A, Handique A, Kapoor M.** Symmetrical chorioretinal colobomata with craniovertebral junction anomalies in CHARGE syndrome - A case report with review of literature. *J Clin Imaging Sci* 2014;4:5. <https://doi.org/10.4103/2156-7514.126046>.
 8. **Schulz Y, Wehner P, Opitz L, Salinas-Riester G, Bongers EM, van Ravenswaaij-Arts CM, et al.** CHD7, the gene mutated in CHARGE syndrome, regulates genes involved in neural crest cell guidance. *Hum Genet* 2014;133:997-1009. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1444-2>.
 9. **Blake KD, Davenport SL, Hall BD, Hefner MA, Pagon RA, Williams MS, et al.** CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1998;37:159-173. <https://doi.org/10.1177/000992289803700302>.
 10. **Verloes A.** Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet A* 2005;133a:306-308. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.30559>.
 11. **Pampal A.** CHARGE: an association or a syndrome? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:719-722. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2010.03.019>.
 12. **The Human Gene Mutation Database.** The Human Gene Mutation Database (HGMD®) gene result CHD7. Cardiff, Wales: Institute of Medical Genetics in Cardiff; 2019. Acceso 11 de marzo de 2020. Disponible en <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/gene.php?gene=CHD7>.
 13. **Marcos S, Sarfati J, Leroy C, Fouveau C, Parent P, Metz C, et al.** The prevalence of CHD7 missense versus truncating mutations is higher in patients with Kallmann syndrome than in typical CHARGE patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:2138-2143. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2110>.
 14. **Bergman JE, Janssen N, Hoefsloot LH, Jongmans MC, Hofstra RM, van Ravenswaaij-Arts CM.** CHD7 mutations and CHARGE syndrome: the clinical implications of an expanding phenotype. *J Med Genet* 2011;48:334-342. <https://doi.org/10.1136/jmg.2010.087106>.
 15. **Gregory LC, Gevers EF, Baker J, Kasia T, Chong K, Josifova DJ, et al.** Structural pituitary abnormalities associated with CHARGE syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:737-743. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3467>.
 16. **Dijk DR, Bocca G, van Ravenswaaij-Arts CM.** Growth in CHARGE syndrome: optimizing care with a multidisciplinary approach. *J Multidiscip Healthc* 2019;12:607-620. <https://doi.org/10.2147/jmdh.S175713>.
 17. **Song JJ, Kwon SK, Cho CG, Park S-W.** Skull base vascular anomaly in CHARGE syndrome: A case report and review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2008;72:535-539. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2008.01.001>.
 18. **Moccia A, Srivastava A, Skidmore JM, Bernat JA, Wheeler M, Chong JX, et al.** Genetic analysis of CHARGE syndrome identifies overlapping molecular biology. *Genet Med* 2018;20:1022-1029. <https://doi.org/10.1038/gim.2017.233>.
 19. **Sánchez N, Hernandez M, Cruz J, Mellado C.** Espectro fenotípico de síndrome de CHARGE neonatal. *Rev Chil Pediatr* 2019;90:533-538. <https://doi.org/10.32641/rchped.v90i5.1080>.
 20. **Hefner MA, Fassi E.** Genetic counseling in CHARGE syndrome: Diagnostic evaluation through follow up. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2017;175:407-416. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31589>.