



CARTA AL EDITOR

Síndrome de CHARGE: una nueva mutación en el gen CHD7



CHARGE syndrome: A new mutation in the CHD7 gene

Sr. Editor:

El acrónimo CHARGE describe un síndrome polimalformativo congénito que incluye coloboma (C), malformaciones cardíacas (H), atresia de coanas (A), retraso psicomotor y/o en el crecimiento (R), hipoplasia de genitales (G), malformaciones auriculares y/o sordera (E)^{1,2}. La incidencia estimada es de 1/10.000 nacidos vivos². Verloes clasifica este síndrome en típico, incompleto o atípico, de acuerdo con el número de criterios mayores (coloboma, atresia de coanas, hipoplasia del canal semicircular) o menores (disfunción del rombencéfalo, disfunción hipotálamo-hipofisaria, anomalías en el oído medio o externo, malformaciones en órganos mediastínicos como corazón o esófago y retraso mental)^{1,3}. Se define síndrome de CHARGE⁴ típico, por 3 criterios mayores o 2 mayores y 2 menores; parcial o incompleto, por 2 mayores y uno menor; atípico, por 2 mayores o 1 mayor y 3 menores⁵. El 60-70% de los pacientes clínicamente diagnosticados de síndrome de CHARGE presentan mutaciones a nivel del gen *chromodomain helicase DNA-binding protein 7* (CHD7)^{1,6,7} localizado en la región cromosómica 8q12.2 con herencia autosómica dominante⁸.

Se presenta el caso de una paciente identificada clínicamente en la que el estudio genético reveló una mutación en el gen CHD7. Se trata de una recién nacida mujer, hija de padres sanos no consanguíneos, tras cesárea urgente por preeclampsia materna leve, a las 36 semanas de edad gestacional, Apgar 6/8 y peso de recién nacida 3.060 g. Nace hipotónica con escaso esfuerzo respiratorio precisando ventilación con presión positiva intermitente y aspiración de secreciones, objetivándose la no permeabilidad de ambas coanas. Tras rinoscopia, que confirma atresia bilateral de coanas, es trasladada a nuestro centro con 8h de vida. En la exploración física se objetiva coloboma de iris bilateral, retromicrognatia, soplo sistólico I-II/VI en mesocardio, estridor inspiratorio y espiratorio sin otras malformaciones externas aparentes. Se realiza TAC de senos que confirma atresia de coanas mixta osteomembranosa. Durante el ingreso presenta respiración oral efectiva hasta el 5.º día de vida precisando intubación y ventilación asistida

previo a intervención quirúrgica. Se realiza apertura de ambas coanas y colocación de sondas binasales que se mantienen hasta los 3 meses. Otras malformaciones detectadas tras ampliarse el estudio fueron: coloboma irido-retiniano en ambos ojos con afectación del nervio óptico y mácula, CIA amplia con repercusión hemodinámica en tratamiento diurético y severa alteración en la neuroconducción de estímulos en las vías auditivas. En su evolución se constata retraso psicomotor con ausencia de contacto visual/fijación de la mirada, reflejo coceleopalpebral negativo y dificultad para la alimentación por succión. La secuenciación del gen CHD7 reveló una delección c,1424delT en el exón 2 en heterocigosis que supone un cambio en la pauta de lectura (*frameshift*) que provoca la aparición inmediata de un codón de terminación prematuro, dando lugar a una proteína truncada que posee 494 aminoácidos frente a los 2.997 de la proteína normal. Esta delección no ha sido descrita previamente como una mutación asociada al desarrollo del síndrome CHARGE.

Ante todo paciente con atresia de coanas bilateral y/o coloboma se debe sospechar de síndrome de CHARGE buscando otras malformaciones asociadas, ya que debido a la existencia de formas incompletas se cree que está infradiagnosticado². El retraso psicomotor es frecuente, y la afectación visual viene determinada por el grado de afectación a nivel de la retina. El estudio genético permite el diagnóstico de confirmación, así como ofrecer consejo genético a los progenitores, por lo que habría que realizarlo ante la sospecha clínica del síndrome³. El interés de nuestro caso radica en la detección en el estudio molecular de una delección no documentada hasta la fecha del gen CHD7 y que se asocia a una forma con grave afectación global.

Bibliografía

1. Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2006;1:34.
2. Lobete CJ, Llano I, Fernández-Toral J, Madero P. El síndrome de CHARGE. *Arch Argent Pediatr.* 2010;108:e9-12.
3. Blake K, van Ravenswaaij-Arts C, Hoefsloot L, Verloes A. Clinical utility gene card for: CHARGE syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2011;19, doi:10.1038/ejhg.2011.45.
4. Verloes A. Update diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet.* 2005;133:306-8.
5. De Arriba-Muñoz A, Monge-Galindo L, López-Pisón J, Lafuente-Hidalgo M, Pérez-Delgado R, Domínguez-Cajal M, et al. Síndrome de CHARGE y mutación en el gen CHD7. *Neurología.* 2011;26:255.

6. Layman WS, Hurd HA, Martin DM. Chromdomain proteins in development: Lessons from CHARGE syndrome. *Clin Genet.* 2010;78:11–20.
7. Moustafa-Hawash N, Smolkin T, Ilivitzki A, Zimberg-Bossira A, Gildish A, Gershoni-Baruch R, et al. CHARGE syndrome with del(3)(p13p21): Expanding the genotype. *Isr Med Assoc J.* 2012;14:133–4.
8. Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010;152A:674–86.

A. Cabrejas Lalmolda, R. Conchello Monleon,
P. Roncalés Samanes*, D. Royo Pérez y S. Rite Gracia

*Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Hospital
Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Pilar.roncales@gmail.com
(P. Roncalés Samanes).