

## **Importancia del seguimiento multidisciplinar en Medicina: síndrome de Charge.**

El Síndrome de Charge es un síndrome malformativo congénito cuyo acrónimo, incluye: Coloboma (80-90%)(C), malformaciones cardiacas (75-85%)(H), atresia o estenosis de coanas (50-60%)(A), retraso psicomotor y/o crecimiento (100%)(R), alteraciones de los genitales (34%)(G), anomalías del pabellón auricular y/o sordera (90%)(E). Se estima una incidencia de 1/10000 nacidos vivos<sup>1</sup>.

El diagnóstico clínico se establece cuando se cumplen los criterios propuestos por Blake. Blake en 2006<sup>2</sup> clasifica este síndrome en función del número de criterios mayores (Coloboma, atresia coanas, anomalías auriculares, afectación de pares creaneales) o menores (cardiopatía, anomalía traqueo-esofágica, hipoplasia genital o retraso puberal, hendidura orofacial, retraso psicomotor, retraso de crecimiento, rasgos faciales característicos). Así se define síndrome definitivo, cuadro cumple 4 criterios mayores o 3 mayores y 3 menores; y probable cuando existe un criterio mayor y varios menores.

Un 65-70% de los pacientes clínicamente diagnosticados de síndrome de CHARGE presentan mutaciones puntuales o delecciones en el gen CHD7(chromodomain helicase DNA-binding protein), localizado en la región cromosómica 8q 12.2 que codifican para la helicasa con cromodominio de unión a ADN 7 y se transmite con herencia autosómica dominante. Hasta la fecha se han descrito hasta 613 mutaciones en dicho gen<sup>3</sup>.

Se presenta una recién nacida mujer procedente de Rumanía, tercera hija de padres sanos no consanguíneos, que nace con escaso esfuerzo respiratorio precisando soporte ventilatorio no invasivo durante 10 días.

Residentes en España desde los 7 años, momento en el que es remitida por retraso psicomotor con sedestación autónoma al año y medio, marcha autónoma a los 2 años y medio e inicio del lenguaje a los 2 años. Actualmente no sabe leer ni escribir. A la exploración, peso 13 kg (-3,18SDS), talla 102 cm (-5,62SDS), perímetro cefálico 48 cm (-2,96SDS), fenotipo dismórfico con pabellones auriculares displásicos y parálisis facial periférica izquierda.

Se realiza estudio neurometabólico, electroencefalograma, cariotipo y ArrayCGH normales. En los potenciales auditivos se detecta hipoacusia izquierda con malformación hemicraneal izquierda, agenesia de oído interno y maxilar izquierdo, a nivel oftalmológico, colobomas retinianos en ambos ojos y a nivel cardiológico, vena cava superior izquierda persistente a seno coronario con arco aórtico derecho.

Ante la sospecha de un Síndrome de Charge se realiza estudio de secuenciación del gen CDH7 que detecta una delección en heterocigosis (c.2504\_2508delATCTT) que supone un cambio en la pauta de lectura(frameshift), dando lugar a una proteína truncada que es diagnóstica.

A los 8 años, ante auxología y analítica hormonal compatible con déficit de hormona de crecimiento se inicia tratamiento con hormona de crecimiento con mejoría de la talla y del tono muscular. Además, precisa intervención por cirugía plástica para corrección de los pabellones auriculares displásicos.

Los pacientes afectos de Síndrome de Charge, precisan valoración por distintos especialistas<sup>4</sup>: 1) oftalmología: la afectación visual viene determinada por el grado de afectación de la retina, 2) otorrinolaringología y cirugía maxilofacial: son muy frecuentes las anomalías de los pares craneales (90-95%) (hipoacusia (VIII par), parálisis facial (VII par), dificultades para la deglución (pares IX y X) y anosmia (I par)), las anomalías del oído medio y del oído interno, y las hendiduras del paladar(40-50%) 3) Cardiología: anomalías troncoconales y defectos de cierre del tabique interventricular 4) Neurología y rehabilitación: La práctica totalidad presentan retraso del desarrollo psicomotor, sin embargo, no todas ellas presentan déficit intelectual (75%), 5) Endocrinología: retraso del crecimiento y anomalías genitales. Existen pocos casos publicados de tratamiento con hormona de crecimiento con este síndrome, asociándose a mejoría en la velocidad de crecimiento y de la talla final sin efectos adversos<sup>4</sup>.

Ante toda sospecha de síndrome de Charge, se debe solicitar estudio genético que permita confirmarlo, para poder ofrecer consejo genético a los progenitores. Es muy frecuente encontrar pacientes con formas parciales o atípicas que condicionan un infradiagnóstico de este síndrome. En un 5-10% de pacientes con

diagnóstico de CHARGE no se detectan mutaciones en CHD7. Se cree que puede deberse a heterogeneidad genética, mutaciones en intrones del gen CHD7 y delecciones 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<sup>5</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pampal A. CHARGE: an association or a syndrome? Int J Peditr Otorhinolaryngol. 2010;74:719—22.
2. Blake K, van Ravenswaaij-Arts C, Hoefsloot L, Verloes A. Clinical utility gene card for: CHARGE syndrome. Eur J Hum Genet. 2011;19.
3. 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 May;48(5):334-42.
4. Dörr HG, Boguszewski M, Dahlgren J, Dunger D, Geffner ME, Hokken-Koelega AC, et al. Short Children with CHARGE Syndrome: Do They Benefit from Growth Hormone Therapy? Horm Res Paediatr. 2015;84(1):49-53.
5. Layman WS, Hurd HA, Martin DM. Chromodomain proteins in development: Lessons from CHARGE syndrome. Clin Genet. 2010;78:11---20.