

Espectro fenotípico de Síndrome de CHARGE neonatal

Phenotypic spectrum of neonatal CHARGE syndrome

N. Sánchez^a, M. Hernández^{a,c}, JP. Cruz^b, C. Mellado^a

^aSección Neurología Pediátrica y Genética, División de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

^bUnidad de Neuroradiología, Departamento Radiología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile

^corcid.org/0000-0002-4238-8969

Recibido: 4 de febrero de 2019; Aceptado: 2 de mayo de 2019

Resumen

El Síndrome de CHARGE (SCH), es un síndrome genético de amplia variabilidad fenotípica, de herencia autosómica dominante, causado por variantes patogénicas en el gen *CHD7*. **Objetivo:** Describir el amplio espectro fenotípico de un SCH neonatal, heterocigoto para el gen *CHD7* y la utilidad de la secuenciación en la confirmación diagnóstica, considerando los diagnósticos diferenciales. **Caso Clínico:** recién nacida prematura de 34 semanas, con antecedentes prenatales de polihidramnios severo, translucencia nucal aumentada y foco hiperecogénico cardíaco, con estudio de TORCH antenatal, que descartó infección congénita. Al nacer se pesquió parálisis facial periférica, atresia de coanas, dismorfias múltiples, cardiopatía congénita y coloboma retinocoroideo bilateral. Las neuroimágenes mostraron hipoplasia de cóclea y de canales semicirculares bilaterales e hipoplasia pontocefálica. Los potenciales evocados auditivos mostraron hipoacusia sensorineural profunda derecha y anacusia izquierda. Evolucionó con hipocalcemia y alteraciones en la inmunidad, confirmándose un hipoparatiroidismo e hipoplasia de timo. El cariógrama fue normal y la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) excluyó microdeleción 22q11.2. La sospecha clínica de SCH se confirmó con la detección de una variante patogénica en el gen *CHD7*. **Conclusiones:** La superposición de características clínicas del SCH con otros síndromes genéticos requiere confirmación genética molecular considerando diferencias en evolución, terapias y riesgos de recurrencia.

Palabras clave:

Síndrome de CHARGE;
parálisis facial;
recién nacido;
gen *CHD7*;
hipoacusia

Abstract

CHARGE syndrome is a genetic disorder of wide phenotypic variability, of autosomal dominant inheritance, caused by pathogenic variants in the *CHD7* gene. **Objective:** To describe the broad phenotypic spectrum of neonatal CHARGE syndrome, heterozygous for the *CHD7* gene, and the usefulness of genome sequencing in diagnostic confirmation, considering differential diagnoses. **Clinical Case:** 34-week preterm newborn, with severe prenatal history of polyhydramnios, increased nuchal translucency, and hyperechogenic cardiac focus, with a TORCH study that ruled out congenital infection.

Keywords:

CHARGE syndrome;
facial palsy;
newborn;
CHD7 gen;
hipoacusia

Correspondencia:
Mellado C.
cmellado@med.puc.cl

Peripheral facial paralysis, choanal atresia, multiple dysmorphisms, congenital heart disease, and bilateral retinochoroidal coloboma were observed at birth. The neuroimaging study showed hypoplasia of the cochlea and bilateral semicircular canals, and pontocerebellar hypoplasia. The auditory evoked potentials showed deep right-sided sensorineural hearing loss and left anacusis. The patient developed hypocalcemia and immunological alterations, confirming hypoparathyroidism and thymus hypoplasia. The karyogram was normal and 22q11.2 microdeletion was excluded through multiplex ligation-dependent probe amplification (MPLA). A pathogenic variant in the *CHD7* gene was detected that confirmed the clinical suspicion of CHARGE syndrome. **Conclusions:** The overlap of clinical characteristics of CHARGE syndrome requires molecular genetic confirmation, considering differences in evolution, therapies, and recurrence risks with other genetic syndromes.

Introducción

El síndrome de CHARGE (SCH) es un síndrome complejo, de herencia autosómica dominante, la mayoría de los casos son esporádicos. El espectro fenotípico es amplio y puede involucrar a casi todos los órganos y sistemas. Su prevalencia es de 1/8.500-15.000 nacidos vivos con una comorbilidad alta y variable, además de casos letales subdiagnosticados en el periodo neonatal¹.

En 1981, Pagon² acuñó el término “asociación CHARGE” como acrónimo para Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retard growth and development, Genitourinary anomalies y Ear anomalies/deafness. Con los años, se han ido agregando otras anomalías como alteraciones cerebrales, nervios craneales, displasia coclear, escoliosis, hemivértebras, anomalías renales, onfalocele/hernia umbilical, fisura labiopalatina, alteraciones timo/paratiroides y trastorno del espectro autista, con un fenotipo que continúa expandiéndose. Algunas anomalías se han ido sumando a los criterios clínicos mayores y/o menores (tabla 1) descritos por Blake, Verloes y Hale en 1998, 2005 y 2015³⁻⁵.

Cuando Vissers et al, el año 2004⁶ describieron alteraciones del gen *CHD7*, esta “asociación CHARGE”, definida como ocurrencia no al azar de una combinación de varias anomalías ocurridas en más de un individuo, sin etiología identificada, se constituyó en un síndrome⁷.

El gen *CHD7* (chromodomain helicase DNA-binding) localizado en el cromosoma 8 en la región q12 es esencial para la migración de las células de la cresta neural que se diferencian en 5 subpoblaciones; craneal, cardíaca, vagal, tronco y sacral comprometiendo una amplia variedad de tejidos incluyendo estructuras timo/paratiroides⁸. El 90% en los casos típicos que cumplen criterios diagnósticos y entre 65-70% aquellos casos típicos y con sospecha de SCH son debidos a alteraciones en el gen *CDH7*⁹. La mayoría de los casos son casos de novo, por lo que si ninguno de los padres es portador el riesgo de recurrencia es menor al 3%.

Considerando la prevalencia descrita, (en Chile debiéramos tener 20 casos al año), creemos que hay una alta tasa de subdiagnóstico debido a la sobreposición de síntomas con otros síndromes y la alta morbimortalidad en periodo neonatal. Entre los diagnósticos diferenciales está el síndrome de microdelección 22q11.2, síndrome de Kallman, síndrome de Kabuki, Treacher Collins, Mowat Wilson y síndrome 3M^{10,11}.

El objetivo de esta publicación es describir el amplio espectro fenotípico de un Síndrome de CHARGE en una recién nacida y la utilidad de la secuenciación en la confirmación diagnóstica, y alertar sobre la sospecha de esta condición y sus diagnósticos diferenciales.

Este trabajo cuenta autorización del Comité de ética institucional y consentimiento informado de los padres.

Caso clínico

Segunda hija, de padres jóvenes sanos no consanguíneos, sin antecedentes familiares relevantes. El embarazo cursó con polihidramnios severo sintomático que requirió amniodrenajes desde las 31 semanas (citoquímico y cultivo bacteriano negativo). Las ecografías prenatales informaron un feto grande para edad gestacional, pliegue nasal y edema retro-nasal y un foco hiperecogénico cardíaco. El estudio de líquido amniótico fue negativo para infección congénita. Nació por cesárea a las 34 semanas de edad gestacional previa maduración pulmonar con corticoides, por parto prematuro inminente. El peso de nacimiento fue de 2.660 g (p75), talla 45 cm (p50) y la circunferencia craneana de 31 cm (p10) (curvas Alarcón-Pittaluga), tuvo un APGAR de 2-7 (1' y 5'), requirió conexión a ventilación mecánica donde, se constató atresia de coanas.

En su evaluación neurogenética se constataron dismorfias craneofaciales como facies cuadrada, asimetría facial, frente estrecha y baja, pabellones auriculares dismórficos, bajos, rotados a posterior, cuello corto,

Tabla 1. Criterios clínicos de síndrome CHARGE

Criterios de Verloes	Criterios de Blake	Criterios de Hale
Criterios mayores		
1. Coloboma ocular	1. Coloboma, micro-oftalmía	1. Coloboma
2. Atresia coanas	2. Atresia coana o paladar hendido	2. Atresia coana o paladar hendido
3. Canales semicirculares hipoplásicos	3. Anomalía oído externo-medio, malformaciones pabellón auricular	3. Anomalía oído externo, medio e interno, incluyendo hipoplasia canales semicirculares
	4. Disfunción nervios craneanos	4. Variante patogénica CHD7
Criterios menores		
1. Malformación cardíaca o esofágica	1. Malformaciones cardiovasculares	1. Disfunción nervios craneanos incluye sordera
2. Malformación oído medio o externo	2. Defectos traqueoesofágicos	2. Disfagia, trastorno alimentario
3. Disfunción romboencefálica incluyendo sordera sensorio-neural	3. Hipoplasia genital, retraso puberal	3. Anomalías estructurales cerebrales
	4. Defectos orofaciales	4. RDSM, DI, autismo
	5. Retraso del desarrollo	5. Disfunción hipotálamo hipofisaria
	6. Retraso de crecimiento	6. Malformación corazón, esófago
	7. Características faciales	7. Anomalías renales, esqueléticas o extremidades
CHARGE típico: 3 mayores o 2 mayores+ 2 menores	CHARGE típico: 4 mayores o 3 mayores+3 menores	CHARGE: 2 mayores y cualquier número de menores
CHARGE parcial: 2 mayores + 1 menor		
CHARGE atípico: 2 mayores o 1 mayor y 3 menores		

Fuente: Busa T. Prenatal findings in children with early postnatal diagnosis of CHARGE syndrome. Prenat Diagn. 2016;36(6):561-7. RDSM: retraso del desarrollo psicomotor; DI: discapacidad intelectual

mamilas separadas, esternón corto, braquidactilia, (figura 1). En su examen neurológico se describieron alteraciones de pares craneanos (parálisis facial periférica, trastornos pares bulbares con trastorno de la deglución), e hipotonía central. Con estos hallazgos se planteó diagnóstico de SCH. El estudio neuro-oftalmológico describió un coloboma retinocoroideo bilateral sin embriotoxón posterior ni coloboma del iris. El ecocardiograma mostró una coartación aórtica severa con cortocircuito de derecha a izquierda, múltiples comunicaciones interventriculares y ductus arterioso persistente (DAP), que requirió uso de prostaglandinas y cirugía posterior.

La tomografía computada (TC) y posteriormente la resonancia magnética cerebral, confirmaron atresia de coana derecha e informaron displasia e hipoplasia coclear y de canales semicirculares bilateral e hipoplasia pontocerebelosa (figura 2). Los potenciales evocados auditivos mostraron hipoacusia sensorioneural profunda derecha y anacusia izquierda.

Requirió tratamiento con calcio por hipocalcemia persistente desde el segundo día de vida, con niveles de calcio iónico bajo 2,9 (ajustado a pH 7, valor normal 4,4-6 mg/dL), y se confirmó posteriormente un hipoparatiroidismo. Estudios posteriores por infecciones recurrentes graves diagnosticaron una inmunodeficiencia con subpoblaciones linfocitarias, linfocitos T totales, T helper y T supresores bajas, e hipogamaglobulinemia A. Se indicó terapia con gamaglobulina

y modificaciones al esquema de vacunación. El TC de tórax demostró hipoplasia tímica.

El cariógrama y la amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) descartaron microdelección 22q11.2, el estudio molecular del gen *CHD7* detectó la variante patogénica c.1926_1927delGA (p.lys644Glufs*31) confirmando el SCH.

Durante su evolución además se constataron múltiples episodios de apneas y pausas respiratorias, y la fibrobroncoscopia evidenció una faringolaringomalacia



Figura 1. Facies cuadrada, parálisis facial periférica derecha.

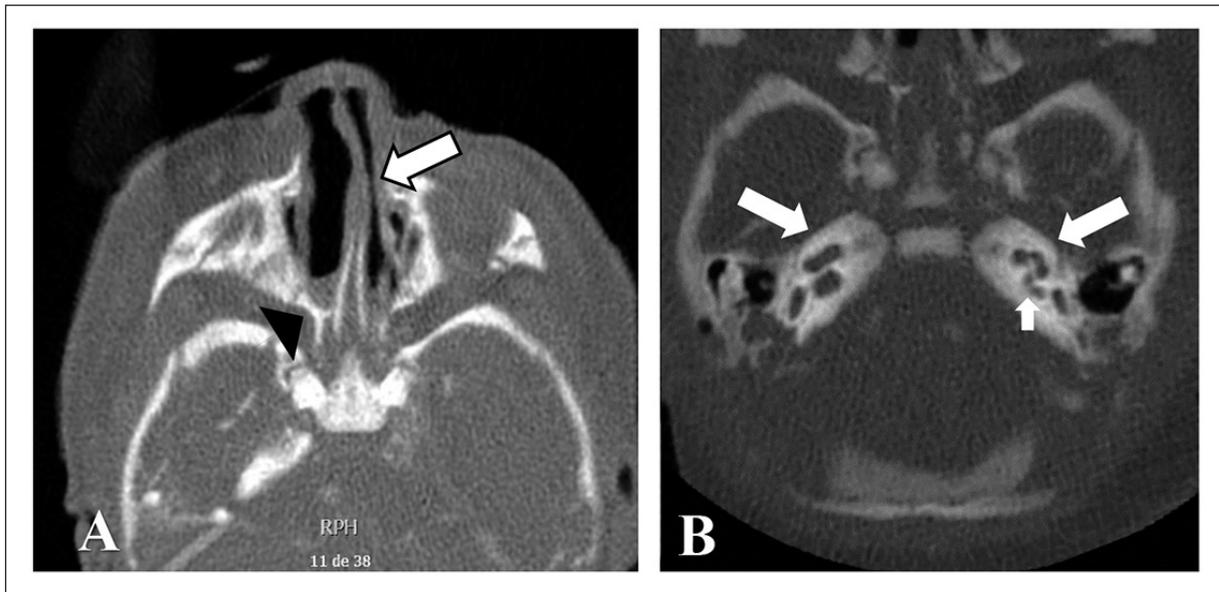


Figura 2. A) Tomografía computarizada (TC) de cavidades perinasales, corte axial, desviación del tabique nasal de convexidad izquierda (Flecha blanca), con engrosamiento del vómer y atresia ósea de coana derecha (cabeza de flecha negra). **B)** TC oídos, corte axial. Displasia coclear bilateral mayor a derecha con marcada disminución de tamaño de espira media y apical (flechas blancas). A izquierda se muestra una disminución de calibre del canal del nervio coclear (flecha corta) que traduce hipoplasia/ausencia de la rama coclear del VIII nervio.

severa, con epiglotis en omega y aritenoides colapsable que requirió traqueostomía y por alteración grave de la deglución se realizó gastrostomía con fondoplicatura de Nissen. Se fue alta a su casa al quinto mes de vida con controles ambulatorios.

Discusión

El SCH tiene una gran variabilidad en su expresión clínica, con una combinación de múltiples anomalías asociadas inconstantes e inespecíficas. Aun así, el diagnóstico de sospecha es clínico y los puntajes de los diferentes criterios diagnósticos de Blake, Verloes y Hale^{4,5,12} han demostrado su robustez cuando se los contrasta con los pacientes con variantes patogénicas en *CHD7* (tabla 1).

El diagnóstico prenatal es poco frecuente y probablemente estos casos representan la forma más severa del espectro clínico. Entre los hallazgos prenatales, en el 25% de los casos, se describe polihidroamnios, por lo cual, Legendre¹³, en estos casos sugiere buscar los signos que constituyen criterios mayores de SCH, tanto en ultrasonografías dirigidas, como en resonancia magnética prenatal. En nuestro caso, creemos que el espectro clínico manifestado por nuestro paciente fue grave. Por los hallazgos de polihidroamnios, edema retrorrenal e hiperecogenicidad de tejidos cardiacos fue sugerido un estudio de cromosómico prenatal que no se realizó.

La asociación de anomalías cardiacas, craneofaciales, vía aérea y alteración de pares craneanos, tiene una alta morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal. Nuestra paciente requirió uso de prostaglandinas para su estabilización y posterior corrección de su cardiopatía congénita y gastrostomía/traqueostomía para prevenir reflujo y aspiración y optimizar nutrición.

Las anomalías de pares craneanos más frecuentes son la alteración del nervio facial (parálisis facial periférica), nervio auditivo (sordera), tractos olfatorios, y alteraciones de pares craneanos de origen bulbar (IX-XII) los que son infrecuentemente diagnosticados. Estos hallazgos al examen clínico deben complementarse con estudios de deglución, laringofaringoscopia, estudios de pH esofágico y polisomnografía.

Nuestra paciente reunía criterios mayores para el diagnóstico de SCH, descritas por los tres autores antes mencionados pero junto a estos criterios se superponía un fenotipo de delección 22q11.2 de presentación neonatal (Di George) con cardiopatía congénita, hipocalcemia e inmunodeficiencia, que no se describe frecuentemente en el SCH ni forma parte de criterios mayores ni menores (tabla 1). La cardiopatía congénita de nuestra paciente correspondía a una coartación aórtica que se describe en la delección 22q11.2, pero no es frecuente SCH; las malformaciones cardiacas en el SCH están presentes en el 75-85% de los casos pero no constituyen un criterio mayor, siendo la tetralogía de Fallot la más frecuentemente descrita.

La prevalencia de anomalías inmunológicas en los pacientes con SCH es poco descrita en la literatura y de ellos, la mayoría no tiene confirmación molecular^{14,15}. Esta alteración, se agregó como factor de riesgo para infecciones graves y recurrentes en nuestro paciente. Por la gravedad de esta anomalía asociada, se propone una evaluación inmunológica precoz en los pacientes con SCH para optimizar el manejo terapéutico y preventivo.

La superposición de características clínicas entre deleción 22q11.2 y el SCH podría explicarse porque el gen *TBX1* (uno de los genes candidatos para las anomalías asociadas a deleción 22q11.2) y el *CHD7* interactúan entre si y son requeridos en el ectodermo faríngeo para el desarrollo de los arcos faríngeos, timo y canales semicirculares¹⁶.

Otros diagnósticos diferenciales del síndrome de CHARGE son el síndrome de Kabuki, síndrome renal-coloboma, síndrome de Cat-Eye, síndrome de Joubert, síndrome Branquio-Oto-Renal, embriopatía secundaria a exposición a ácido retinoico y asociación VACTERL^{10,11,17,18}.

Dado los diversos sistemas potencialmente afectados en el SCH y no descritos en los criterios de diagnóstico clínico de Verloes, Blake y Hale, es necesario buscarlos dirigidamente para prevenir complicaciones graves. Considerar el apoyo de múltiples especialistas debido a que los criterios mayores como coloboma, generalmente retrocoroideo, alteraciones oído medio e interno y atresia de coanas, requieren oftalmólogos y radiólogos para su detección. Igualmente se requieren equipos multidisciplinarios que reúna genetistas, otorrinolaringólogos, cirujanos maxilofacial, neurólogos, equipo de neurorehabilitación (retraso del desarrollo, anomalías del I, II, VII, VIII, IX y X, cardiólogos (anomalías conotruncales y septales), endocrinólogos (retardo del crecimiento, hipocalcemia, hipoparatiroidismo), inmunólogos y urólogos¹⁹⁻²².

Conclusión

A pesar que el diagnóstico y patogenia del SCH son complejos, porque las alteraciones del gen *CHD7* afectan un gran número de vías de desarrollo, es posible un diagnóstico clínico considerando los criterios de Blake, Verloes o Hale. Sin embargo, cuando el amplio espectro fenotípico, comparte múltiples síntomas con otros síndromes, como en nuestro caso, es necesario la confirmación con el diagnóstico molecular. Con el diagnóstico de certeza es posible conocer la historia natural de la enfermedad, realizar el seguimiento según las recomendaciones internacionales y realizar la asesoría genética al paciente y su familia.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) de la paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Issekutz KA, Graham Jr. JM, Prasad C, Smith IM, Blake KD. An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: Preliminary results from a Canadian study. *Am J Med Genet* [Internet]. 2005;133 A(3):309-17. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-14344251519&doi=10.1002%2Fajmg.a.30560&partnerID=40&md5=489d6cfad180a4d58a46c90f68d59f89>
- Pagon RA, Graham Jr. JM, Zonana J, Yong S-L. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* [Internet]. 1981;99(2):223-7. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0019425377&doi=10.1016%2FS0022-3476%2881%2980454-4&partnerID=40&md5=e9498d7af70e57a0d4c3efd3c2923314>
- Blake KD, Davenport SLH, Hall BD, et al. Charge association: An update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* [Internet]. 1998;37(3):159-74. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0031892284&partnerID=40&md5=9498eb1086b9faf2d900a11cb4cb5aee>
- Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: A proposal. *Am J Med Genet* [Internet]. 2005;133 A(3):306-8. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-14344262552&doi=10.1002%2Fajmg.a.30559&partnerID=40&md5=4408f36246cea8fbdfa1ea1f9b9489e1>
- Hale CL, Niederriter AN, Green GE, Martin DM. Atypical phenotypes associated with pathogenic CHD7 variants and a proposal for broadening CHARGE syndrome clinical diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2016;170A(2):344-54.
- Vissers LELM, Van Ravenswaaij CMA, Admiraal R, et al. Mutations in a new

- member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* [Internet]. 2004;36(9):955-7. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-4444239112&doi=10.1038%2Fng1407&partnerID=40&md5=7a9ebe3407b60df039df4db44e8a1948>
7. Smith DW. The Vater association. *Am J Dis Child*. 1974;128(6):767.
 8. Berube-Simard F-A, 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*. 2018;1-8.
 9. Janssen N, Bergman JEH, Swertz MA, et al. Mutation update on the CHD7 gene involved in CHARGE syndrome. *Hum Mutat*. 2012;33(8):1149-60.
 10. Cohen JL, Crowley TB, McGinn DE, et al. 22q and two: 22q11.2 deletion syndrome and coexisting conditions. *Am J Med Genet A*. 2018;176(10):2203-14.
 11. Badalato L, Farhan SMK, Dillio AA, Bulman DE, Hegele RA, Goobie SL. KMT2D p.Gln3575His segregating in a family with autosomal dominant choanal atresia strengthens the Kabuki/CHARGE connection. *Am J Med Genet A*. 2017;173(1):183-9.
 12. 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.
 13. Legendre M, Gonzales M, Goudefroye G, et al. Antenatal spectrum of CHARGE syndrome in 40 fetuses with CHD7 mutations. *J Med Genet*. 2012;49(11):698-707.
 14. Hsu P, Ma A, Barnes EH, et al. The Immune Phenotype of Patients with CHARGE Syndrome. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):96-103.e2.
 15. Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, Zackai EH, Sullivan KE. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features. *Pediatrics*. 2009;123(5):e871-7.
 16. Randall V, McCue K, Roberts C, et al. Great vessel development requires biallelic expression of Chd7 and Tbx1 in pharyngeal ectoderm in mice. *J Clin Invest*. 2009;119(11):3301-10.
 17. Yamada Y, Nomura N, Yamada K, et al. The spectrum of ZEB2 mutations causing the Mowat-Wilson syndrome in Japanese populations. *Am J Med Genet Part A* [Internet]. 2014;164(8):1899-908. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84904426964&partnerID=40&md5=7ca66d3bb5220329bda41f7bc78a696f>
 18. Wenger TL, Harr M, Ricciardi S, et al. CHARGE-like presentation, craniosynostosis and mild Mowat-Wilson Syndrome diagnosed by recognition of the distinctive facial gestalt in a cohort of 28 new cases. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(10):2557-66.
 19. de Geus CM, Free RH, Verbist BM, et al. Guidelines in CHARGE syndrome and the missing link: Cranial imaging. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2017;175(4):450-64.
 20. Snijders Blok C, Corsten-Janssen N, FitzPatrick DR, et al. Definition of 5q11.2 microdeletion syndrome reveals overlap with CHARGE syndrome and 22q11 deletion syndrome phenotypes. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(11):2843-8.
 21. Fitzpatrick NS, Bartley AC, Bekhit E, Berkowitz RG. Skull base anatomy and surgical safety in isolated and CHARGE-associated bilateral choanal atresia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2018;115:61-4.
 22. de Geus CM, Bergman JEH, van Ravenswaaij-Arts CMA, Meiners LC. Imaging of Clival Hypoplasia in CHARGE Syndrome and Hypothesis for Development: A Case-Control Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(10):1938-42.