



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**SÍNDROME DE CHARGE: ETIOLOGÍA Y CRITERIOS  
DE DIAGNÓSTICO CLÍNICO.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

PATRICIA FRANCO OLMOS

TUTORA: Mtra. ILIANA IRAÍIS VEGA RAMÍREZ

ASESORA: Esp. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Agradezco a Dios por darme vida, llenarla de dicha y bendiciones.*

*A mis padres por su esfuerzo, a mis abuelos y tío por su apoyo incondicional.*

*A mi hermana por ser mi amiga, cómplice, brindarme su compañía y cariño.*

*A mi amor por aparecer en mi camino y compartir su vida conmigo a pesar  
de todos los obstáculos.*

*A mis verdaderos amigos por su confianza y lealtad.*

*A mis profesores por su enseñanza, disposición y ayuda brindadas.*

*A todas esas personas especiales que siempre han creído en mí.*

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	6
1. EMBRIOLOGÍA GENERAL HUMANA .....	7
2. SÍNDROME DE CHARGE .....	37
2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS .....	37
2.2 DEFINICIÓN .....	38
2.3 SINONIMIA .....	38
2.4 EPIDEMIOLOGÍA .....	39
2.5 ETIOLOGÍA .....	41
2.5.1 Gen Cromodominio Helicasa ADN (CHD7) .....	41
2.5.2 Expresión y regulación de genes.....	43
2.5.2.1 Cromatina .....	43
2.5.2.2 Remodelación de la cromatina .....	44
2.5.3 Proteínas Cromodominio Helicasa ADN (CHD) .....	47
2.5.4 Localización de mutaciones .....	50
2.5.5 Gen semaforina E3 (SEMA3E) .....	50
2.5.6 Otras causas .....	51
2.6 PATOGENIA .....	51
2.7 DIAGNÓSTICO.....	54
2.7.1 Métodos de diagnóstico .....	54
2.7.2 Diagnóstico prenatal.....	58
2.7.3 Criterios de diagnóstico .....	62
2.8 CUADRO CLÍNICO .....	69
2.8.1 Defectos oculares (Coloboma) .....	70
2.8.2 Atresia de coanas.....	72
2.8.3 Defectos cardíacos.....	73
2.8.4 Retraso en el desarrollo y crecimiento .....	76
2.8.5 Anomalías genitourinarias .....	78
2.8.6 Anomalías auditivas y de la oreja.....	81
2.8.7 Alteraciones inmunológicas.....	83

2.8.8 Anomalías esqueléticas/defectos en la columna y extremidades.....	84
2.8.9 Anomalías faciales .....	87
2.9. Labio y paladar fisurados.....	89
2.9.1 Anomalías dentales .....	93
2.9.2 Anomalías del Sistema Nervioso Central y disfunciones de nervios craneales .....	94
<b>3.0 TRATAMIENTO .....</b>	<b>95</b>
<b>3.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....</b>	<b>100</b>
<b>3.2 COMPLICACIONES.....</b>	<b>106</b>
<b>3.3 MANEJO ODONTOLÓGICO .....</b>	<b>107</b>
<b>CONCLUSIONES .....</b>	<b>122</b>
<b>GLOSARIO</b>	
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	



## INTRODUCCIÓN

Para el cirujano dentista un paciente especial es aquel que presenta signos y síntomas que lo alejan de la normalidad, sean de orden físico, mental o sensorial, así como de comportamiento y que, para su atención odontológica exige maniobras, conceptos, equipamiento y personal de ayuda especial, con capacidad de atender las necesidades que estos generan, escapando de los programas y rutinas estándares que se llevan a cabo para el mantenimiento de la salud bucodental de la población. El cirujano dentista debe ejecutar una serie de técnicas especiales que debe de emplear para el tratamiento de pacientes con alguna discapacidad específica.

El Síndrome de CHARGE, es un trastorno con múltiples malformaciones congénitas, causadas en la mayor parte por mutaciones en el gen CHD7. Los principales criterios de diagnóstico en la actualidad son distintos; sin embargo todos incluyen seis signos característicos de la enfermedad. El perfil médico de estos pacientes compromete distintas condiciones, sin embargo los avances en la medicina promueven un incremento en la esperanza de vida, lo que deriva en una mayor exigencia para el odontólogo en conocer una formación especializada de este trastorno.

La información es a menudo difícil de encontrar y por consiguiente se podría pasar por alto. Con este trabajo se pretende proporcionar una fuente de información rápida y de fácil consulta para conocer la etiología, identificar y diagnosticar los hallazgos clínicos presentes en el Síndrome de CHARGE, a través de los criterios de diagnóstico conocidos.



## 1. EMBRIOLOGÍA GENERAL HUMANA

### Generalidades Embriológicas

El desarrollo humano se puede dividir en tres fases, hasta cierto punto, están relacionados entre sí:

La primera fase es el crecimiento, que implica la división celular y la elaboración de productos celulares.<sup>1</sup>

La segunda fase es la morfogenia (desarrollo de la forma, tamaño o de otras características de un órgano concreto o de una parte de todo el cuerpo). La morfogenia es un proceso elaborado, durante el cual suceden numerosas interacciones complejas con una secuencia ordenada. El movimiento de las células les permite interactuar entre sí durante la formación de tejidos y órganos.<sup>1</sup>

La tercera fase es la diferenciación (maduración de los procesos fisiológicos). Cuando concluye la diferenciación, se forman tejidos y órganos con capacidad para cumplir funciones especializadas.<sup>1</sup>

### Etapa prenatal

Se desarrolla desde la fecundación del ovocito hasta el nacimiento y comprende dos periodos:

Período embrionario: tiene lugar desde la formación del cigoto hasta la octava semana. Implica morfogénesis y diferenciación celular. En este período se diferencian todos los tejidos principales y surgen los esbozos de los órganos. Es decir, que involucra los procesos de morfogénesis, histogénesis y comienzo de la organogénesis.<sup>2</sup>

Período fetal: se extiende desde la novena semana al nacimiento. En este período se desarrollan los aparatos y sistemas, continúan las



diferenciaciones tisulares y comienza el crecimiento. El aumento de tamaño corporal más significativo se produce sobre todo al quinto mes.<sup>2</sup>

### **Mecanismos que dirigen el desarrollo**

Los principales mecanismos biológicos que guían el desarrollo son los siguientes:

**Proliferación celular.** Consiste en la mutiplicación celular por mitosis a partir del cigoto. Las divisiones celulares conducen al crecimiento de tejidos y órganos por el aumento del número de células. Este proceso es regulado por numerosos factores estimulantes entre los que destacan los denominados factores de crecimiento y factores inhibidores.<sup>2</sup>

**Diferenciación celular.** Resulta de la especialización estructural y funcional de células individuales. La capacidad de una célula de diferenciarse en distintos tipos celulares se denomina potencia, por ejemplo la célula mesénquimatosa indiferenciada es multipotente y de ella derivan fibroblastos, condroblastos, osteoblastos, etcétera.<sup>2</sup>

Cuando la célula fija su destino se dice que se ha determinado. Establecida dicha determinación cesa la posibilidad de la regulación y sobreviene la diferenciación. En el proceso de diferenciación embrionaria destacan dos mecanismos básicos: la información posicional y la inducción.<sup>2</sup>

### **Primera semana de vida intrauterina**

#### **Fecundación**

La primera semana del desarrollo se inicia con la fecundación o fertilización. La fecundación es un fenómeno biológico que consiste en la fusión entre un

espermatozoide y un óvulo (ovocito secundario), para constituir el cigoto, o primera célula del futuro organismo humano.<sup>2</sup> (Fig.1).

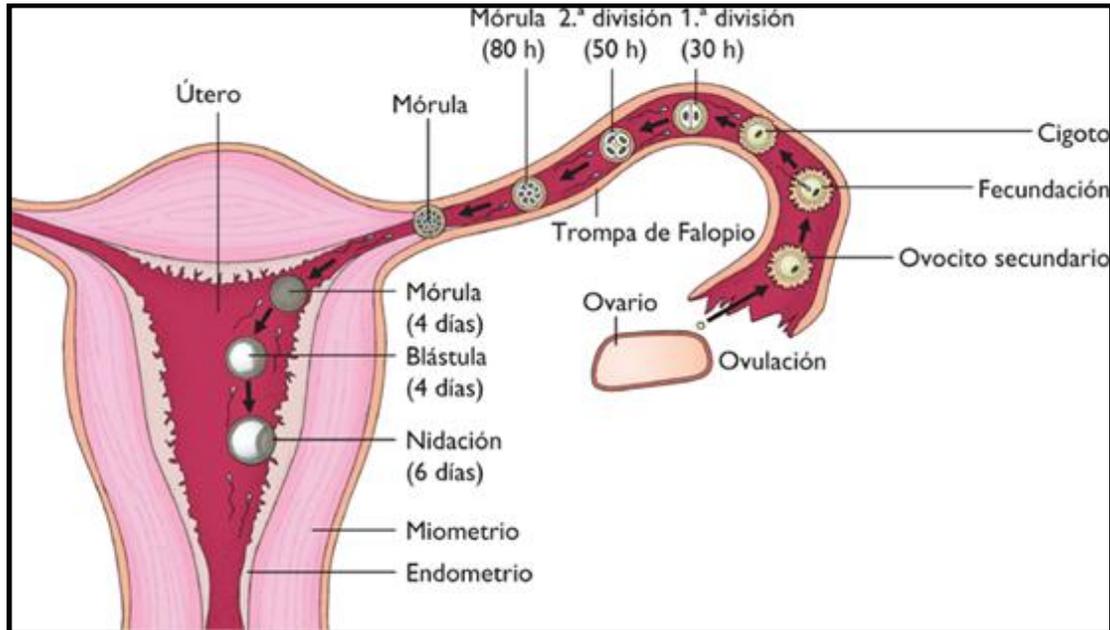


Fig.1. Diagrama del desarrollo del embrión durante la primera semana desde la fecundación.<sup>3</sup>

La fecundación se produce en el tercio externo de la trompa uterina. El ovocito secundario es liberado por el ovario en la ovulación, conserva entre doce y veinticuatro horas su capacidad para ser fertilizado, en tanto que el espermatozoide que está en las vías genitales femeninas, mantiene entre cuarenta y ocho a setenta y dos horas su capacidad fertilizante. Con carácter previo a la fecundación el espermatozoide tiene que alcanzar su maduración y capacitación.<sup>4</sup>

### Implantación

La nutrición del embrión en los estadios de hasta cuatro blastómeras aproximadamente es independiente de glucosa, posteriormente en estadio



de mórula y blastocisto dicha nutrición es fundamentalmente dependiente del aporte de glucosa gracias a la presencia de transportadores en el trofoectodermo. Las necesidades metabólicas del embrión en desarrollo y del feto precisan de un órgano especializado en el aporte de nutrientes y en la retirada de las moléculas resultantes del metabolismo, dicho órgano es la placenta que se formará en la interfase entre la madre y el embrión. La placenta desarrollará funciones endocrinológicas e inmunológicas importantes durante el embarazo. La implantación se inicia en un período de días muy concreto, llamado ventana de implantación alrededor del día veinte del ciclo en el que los cambios hormonales en la mujer han preparado el endometrio para su máxima receptividad. Dicha implantación consiste en la introducción del blastocisto, ya liberado en el interior del endometrio. Se produce en la región posterosuperior del cuerpo del útero, próxima a la línea media.<sup>2,4</sup>

El proceso de implantación se inicia aproximadamente en el sexto día después de la fecundación y finaliza el décimo día.<sup>1</sup>

Inicialmente se produce la aposición entre el blastocisto y el epitelio superficial del endometrio, hecho que es favorecido por el cierre de la luz del útero. A continuación se produce la adhesión entre estas estructuras favorecida por la expresión de moléculas azucaradas e integrinas en la superficie externa de las células del trofoectodermo que contactan con moléculas de naturaleza semejante que expresan las células del epitelio endometrial, así mismo, una serie de cambios morfoestructurales durante la ventana de implantación que se caracterizan por la pérdida de las microvellosidades superficiales la disminución de la densidad de uniones ocluyentes, de desmosomas con las células vecinas y por presentar en su polo apical una prolongación bulbosa llamada pinopodo.<sup>2</sup>



Los primeros contactos se producen entre el polo embrionario del blastocisto y las células epiteliales del endometrio. Al mismo tiempo, se produce un intercambio mutuo de información mediante la secreción autócrina y parácrina de factores de crecimiento y citocinas, que tienen como objetivo sincronizar la expresión de moléculas y receptores que permitan la adecuada interacción entre el embrión y la madre. La adhesión se hace más firme cuando aparecen uniones intercelulares similares a los desmosomas entre las células del trofoectodermo y las células epiteliales endometriales.<sup>2</sup>

La siguiente fase consiste en la invasión del endometrio por parte del blastocisto. Las células del trofoectodermo adquieren la capacidad de infiltrar el epitelio endometrial por la emisión de prolongaciones citoplasmáticas que penetran entre células epiteliales del endometrio y establecen uniones con ellas y con la membrana basal. Como consecuencia de las múltiples interacciones las células del trofoectodermo adquieren la capacidad de proliferar y de diferenciarse originándose el citotrofoblasto, una lámina de células epiteliales y el sincitiotrofoblasto, estructura multinucleada formada por la fusión de células derivadas del citotrofoblasto. El citotrofoblasto tiene una gran actividad mitótica con aumento del número de células y con transformación hacia sincitiotrofoblasto. Inicialmente el sincitiotrofoblasto con gran capacidad invasiva, se localiza en la región del polo embrionario. En una primera fase de la invasión se observa la placa trofoblástica, que consiste en zonas de citotrofoblasto y de sincitiotrofoblasto que sustituyen al epitelio endometrial y que posteriormente penetrarán en el estroma endometrial. Las células estromales rompen la membrana basal del epitelio uterino y las células del trofoblasto entran en contacto con la matriz extracelular del tejido conjuntivo endometrial, penetrando el blastocisto profundamente por la acción conjunta de diferentes enzimas que regulan la destrucción de elementos proteicos de la matriz extracelular formados por el trofoblasto y por las células estromales. Igualmente, ambos tipos celulares

manifiestan distintos patrones complejos de expresión de integrinas durante las fases de la implantación.<sup>2,4</sup> (Fig.2).

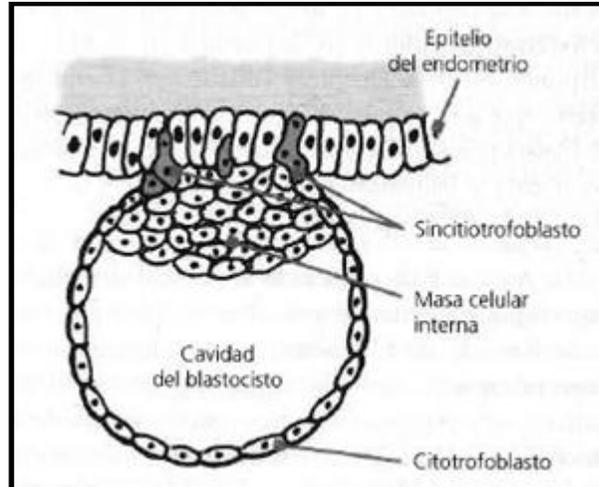


Fig. 2. Inicio de la invasión del endometrio por el blastocisto.<sup>2</sup>

Finalizando la primera semana o en el inicio de la segunda, en la masa celular interna o embrioblasto se produce la diferenciación de una delgada capa de células cúbicas de configuración epitelial en la zona que delimita la cavidad del blastocisto. Esta capa de células se denomina hipoblasto o endodermo primitivo.<sup>2</sup>

### **Segunda semana de vida intrauterina**

Durante este período de tiempo el embrión crece poco, se producen más cambios en los tejidos extraembrionarios.<sup>4</sup>

### **Implantación completa**

Hacia el décimo o duodécimo día del desarrollo, el embrión ha penetrado completamente en el endometrio por la capacidad invasiva del sincitiotrofoblasto que ya secreta, entre otros factores, gonadotropina coriónica humana en cantidades importantes y detectables en las pruebas de

embarazo de laboratorio. Se forma un tapón acelular de fibrina en la superficie del endometrio y al final de esta segunda semana se produce la reepitelización del punto de entrada del blastocisto. Durante la implantación las células estromales próximas al blastocisto inician el proceso denominado reacción decidual o decidualización, que consiste en la transformación hacia células que fabrican matriz extracelular y rodearán completamente al embrión durante las fases posteriores de la implantación y semanas más adelante ocuparán la mayor parte del endometrio.<sup>2</sup>

### Disco bilaminar

El embrioblasto se ha transformado por reorganización de la masa de células en un disco plano bilaminar. Una capa externa o dorsal formada por células cilíndricas denominada epiblasto (ectodermo primitivo o primario) y otra capa ventral o interna de células cúbicas bajas, el hipoblasto (endodermo primitivo o primario). Entre ambas capas existe una membrana basal. Al finalizar esta semana existe una región circular en el hipoblasto que está formada por células cilíndricas y que se llama placa precordial o lámina precordial que será un organizador importante del desarrollo de la cabeza y punto de localización de la futura boca del embrión.<sup>2,4</sup> (Fig.3).

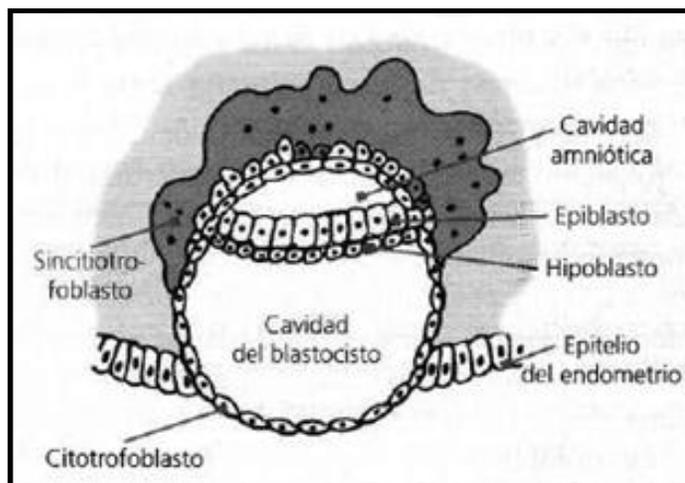


Fig.3. Embrión bilaminar (Epiblasto e hipoblasto).<sup>2</sup>

## Cavidad amniótica

En el interior del epiblasto aparece una cavidad ocupada por líquido que se convierte en la cavidad amniótica o amnios, visible en el día ocho. Las células planas que delimitan dicha cavidad, situadas adyacentes al citotrofoblasto se llaman amnioblastos y forman la llamada membrana amniótica. La cavidad amniótica es una cúpula situada dorsalmente al disco embrionario limitada por la membrana amniótica y el epiblasto.

La cavidad amniótica inicialmente es pequeña, posteriormente tendrá un gran desarrollo y en la octava semana el amnios envuelve completamente al embrión.<sup>2</sup> (Fig.4).

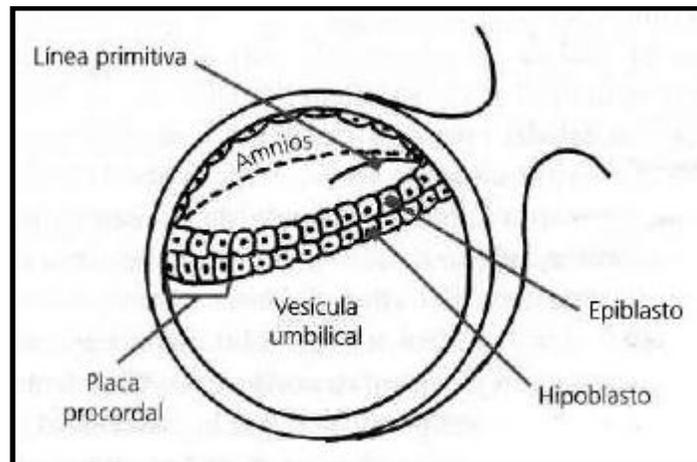


Fig.4. Formación de la línea primitiva.<sup>2</sup>

## Vesículas umbilicales y cavidad coriónica

Al mismo tiempo que se está formando la cavidad amniótica, células de la periferia del hipoblasto comienzan a migrar sobre la superficie interna del citotrofoblasto y se transforman en células aplanadas. El duodécimo día se forma la membrana exocelómica o de Heuser, que delimita completamente la que fue la cavidad del blastocisto, la nueva cavidad se llama vesícula umbilical primaria, cavidad exocelómica, lecitocelo primario o saco vitelino primario o primitivo.<sup>2,4</sup>



Secretado por la membrana exocelómica y el citotrofoblasto aparece entre ambas estructuras el retículo extraembrionario o mesénquima extraembrionario primitivo, que consiste en una capa gruesa reticular que se forma tras la constitución de la membrana de Heuser. El día trece aparece el mesodermo extraembrionario, del que se desprenden células que se incorporan al retículo extraembrionario para acabar de conformar el mesénquima extraembrionario y aparecen pequeñas cavidades ocupadas por líquido que construirán la cavidad coriónica o celoma extraembrionario. Esta cavidad continúa expandiéndose durante la segunda semana y llega a separar la cavidad amniótica del citotrofoblasto, quedando el embrión junto con la cavidad amniótica y la vesícula umbilical rodeados por mesodermo y mesénquima extraembrionario que con el desarrollo de los vasos sanguíneos y el crecimiento de la cavidad amniótica formará el cordón umbilical.<sup>2</sup>

La vesícula umbilical primaria es empujada externamente, finalmente se desprende del embrión formando un conjunto de vesículas o quistes exocelómicos que se disponen en el polo opuesto a la ubicación del embrión y que degeneran en poco tiempo. El espacio que inicialmente constituyó la cavidad del blastocisto y que después fue la vesícula umbilical primaria, se ha transformado ahora en la vesícula umbilical secundaria o saco vitelino secundario o definitivo.<sup>2</sup>

### **Circulación útero placentaria primitiva**

El sincitiotrofoblasto invade el estroma endometrial y fundamentalmente vasos sanguíneos y glándulas endometriales que sirven de nutrición al embrión. Inicialmente el sincitiotrofoblasto es sólido, pero el noveno día del desarrollo aparecen en su interior espacios ocupados por sangre materna que se denominan lagunas trofoblásticas, ésta fase se denomina fase lacunar y se continúa con la interconexión entre las lagunas con la formación de redes lacunares y con la conexión entre las lagunas y los capilares



dilatados de la circulación materna. Se produce entonces un flujo de sangre materna a través del sistema de lagunas estableciéndose así la circulación útero-placentaria primitiva hacia el día 12. Esto se produce gracias a la capacidad del sincitiotrofoblasto de invadir la pared de los vasos sanguíneos y de establecer uniones adherentes con las células endoteliales. El día 13 el citotrofoblasto se caracteriza por la proliferación local de células que forman columnas de citotrofoblasto rodeadas de sincitiorofoblasto y dispuestas en el interior de las lagunas trofoblásticas. Estas estructuras se denominan vellosidades primarias y se desarrollan por la inducción del mesodermo y mesénquima extraembrionario subyacente. La transformación posterior de estas estructuras dará lugar en la tercera semana a los elementos responsables del intercambio de nutrientes y gases en la placenta.<sup>2,4</sup>

### **Tercera semana de vida intrauterina**

El fenómeno más característico que tiene lugar durante la tercera semana es la gastrulación, la cual comienza con la aparición de la línea primitiva, que en su extremo cefálico presenta el nódulo primitivo. En la región del nódulo y de la línea, las células epiblasticas se desplazan hacia el interior (se invaginan) para formar nuevas capas celulares: el endodermo y el mesodermo. Las células que no migran a través de la línea sino que se mantienen en el epiblasto forman el ectodermo. En consecuencia el epiblasto da origen a las tres capas germinativas del embrión: ectodermo, mesodermo y endodermo, a partir de las cuales se forman todos los tejidos y órganos.<sup>2</sup>

El período embrionario se extiende desde la tercera semana hasta la octava de desarrollo y es la etapa en la cual cada una de las tres hojas germinativas dan origen a sus propios tejidos y sistemas orgánicos. Como consecuencia

de la formación de órganos, se establecen las principales características del cuerpo.<sup>4</sup>

Cuando empieza la tercera semana de desarrollo, la hoja germinativa ectodérmica tiene forma de disco aplanado, algo más ancho en la región cefálica que en la caudal. Aparecen la notocorda y el mesodermo precordial (placa precordial) que inducen el ectodermo que los recubre a aumentar de grosor y forma la placa neural. Las células de la placa componen el neuroectodermo y su inducción representa el fenómeno inicial del proceso de neurulación.<sup>4</sup> (Fig.5).

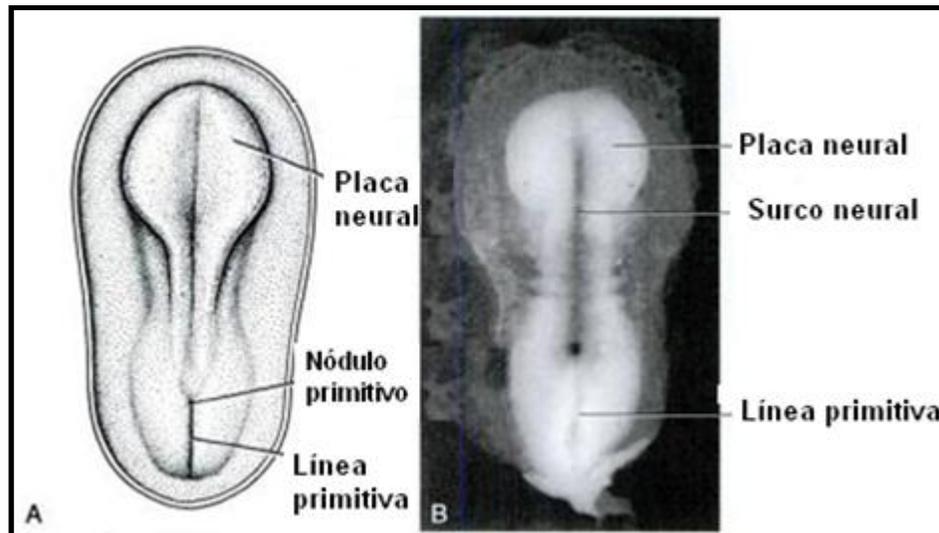


Fig.5. A. Vista dorsal de un embrión en el periodo presomita. Se observa la placa neural.  
B. Vista dorsal de un embrión humano de 19 días.<sup>4</sup>

## Neurulación

Una vez que se produce la inducción, la lámina alargada en forma de zapatilla y la placa neural, se extienden gradualmente hacia la línea primitiva.<sup>4</sup> (Fig.6).

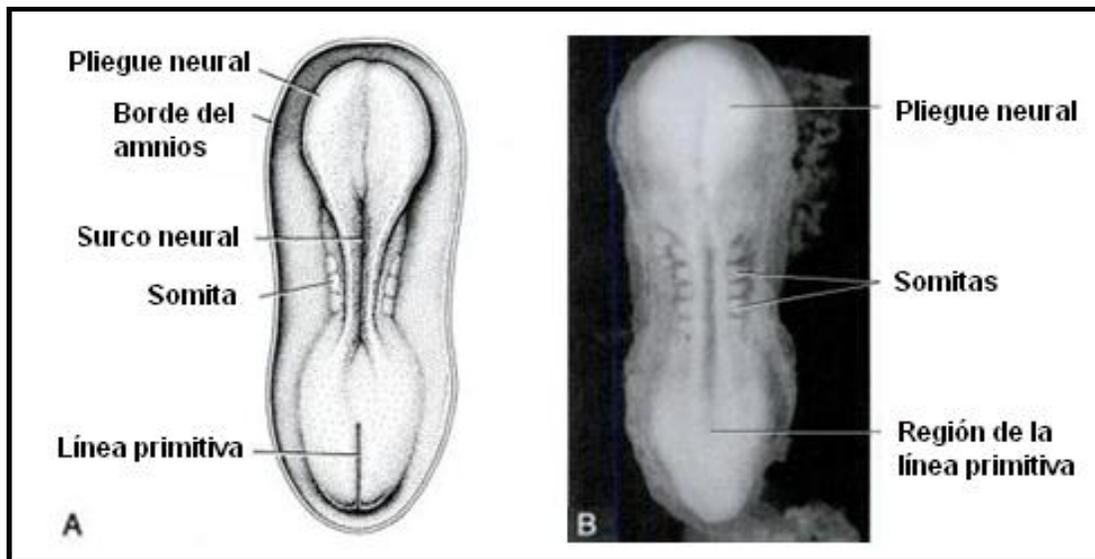


Fig.6. A. Vista dorsal de un embrión humano de alrededor de 20 días, se observan la aparición de somitas y formación del surco neural. B. Vista dorsal de un embrión humano.<sup>4</sup>

Al finalizar la tercera semana, los bordes laterales de la placa neural se elevan y dan lugar a los pliegues o crestas neurales y la zona media se deprime formando el surco neural, poco a poco los pliegues neurales se aproximan uno a otro en la línea media, donde se fusionan. Esta fusión comienza en la región cervical y avanza craneal y caudalmente. El resultado es la formación del tubo neural. El proceso de neurulación se ha completado. El sistema nervioso central está representado por una estructura tubular cerrada con una porción caudal estrecha, la médula espinal y una porción cefálica mucho más ancha caracterizada por varias dilataciones, las vesículas cerebrales.<sup>2,4</sup>

Según se van fusionando los pliegues neurales para formar el tubo neural, algunas células neuroectodérmicas que se encuentran a lo largo de la cresta de cada uno de los pliegues neurales se desplazan con pérdida de las uniones intercelulares y migran dorsolateralmente al tubo neural, formando

unas masas aplanadas irregulares que se denominan crestas neurales.<sup>2</sup> (Fig.7).

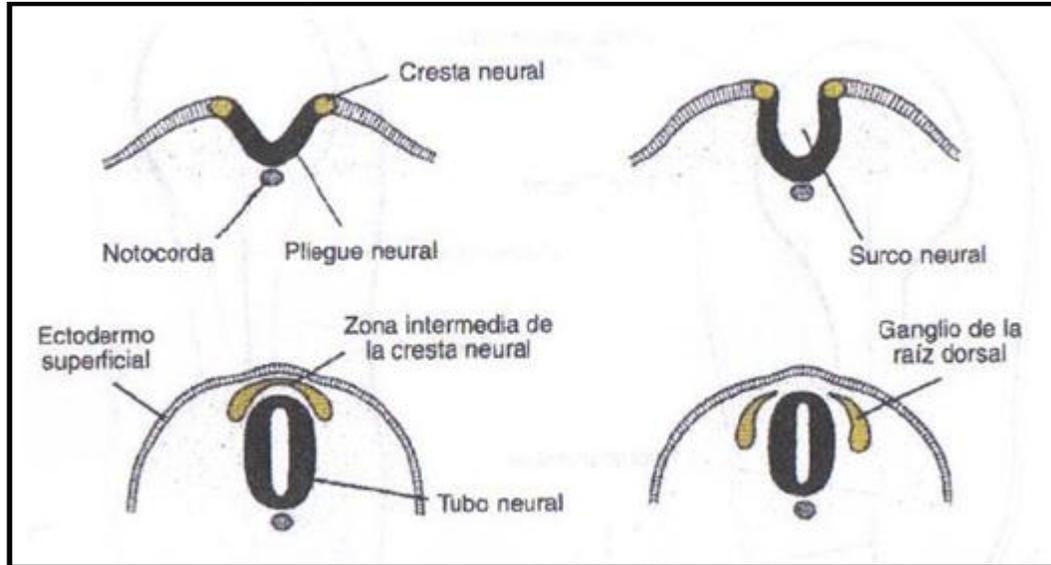


Fig.7. Formación del tubo neural, diferenciación de las crestas neurales y migración de las células de la cresta neural.<sup>5</sup>

### Desarrollo de la capa germinal mesodérmica

Al emigrar las células del mesodermo comienzan a condensarse en cordones y láminas a ambos lados de la notocorda. Este proceso se inicia a nivel rostral y continúa en dirección caudal hasta finalizar la cuarta semana. A cada lado de la notocorda se forma una condensación cilíndrica que se denomina mesodermo paraxial, lateralmente a él se localiza una condensación cilíndrica menos pronunciada llamada mesodermo intermedio. El mesodermo restante forma una lámina conocida como mesodermo lateral. Estas tres estructuras darán lugar a distintos elementos; el primero dará lugar al esqueleto axial, musculatura voluntaria y parte de la dermis; el segundo producirá el sistema urinario y parte del genital.<sup>2</sup> (Fig.8).

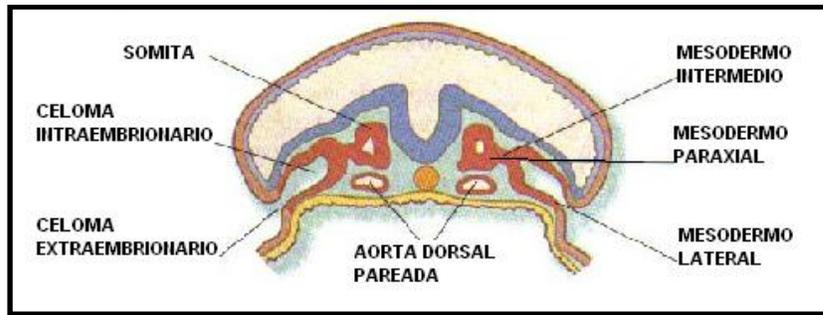


Fig.8. Corte transversal de un embrión con mesodermo en evolución.<sup>6</sup>

Las células del mesodermo paraxial formarán unas estructuras bilaterales redondeadas denominadas somitómeros, las cuales aparecen primero junto al nódulo primitivo y siguen formándose durante la cuarta semana en dirección caudal. La mayoría de los somitómeros, conforme regresa el nódulo primitivo hacia el extremo caudal embrionario se desarrollan completamente en la zona más rostral configurando bloques segmentados llamados somitas, el primero aparece el vigésimo día en donde será la base del cráneo y continúan formándose para terminar el trigésimo día con la formación de cuarenta y dos o cuarenta y cuatro pares; su organización y migración son importantes para el desarrollo del conjunto corporal, ya que corresponden con una organización segmentaria del organismo; su distribución final de estos es de cuatro occipitales, ocho cervicales, doce torácicos, cinco lumbares, cinco sacros y tres coccígeos.<sup>2</sup> (Fig.9).



Fig.9. Distribución final de los somitas.<sup>7</sup>



### **Células de la cresta neural (CCN).**

Las células de la cresta neural conforman una población que se encuentra en principio en la parte más dorsal del tubo neural. Estas células provienen del ectodermo, sus características más importantes son su pluripotencialidad y su capacidad migratoria. Las células de la cresta neural pueden convertirse en diferentes tipos celulares como osteoblastos, neuronas, cartílago, músculos de la cara y el ojo, melanocitos y células de tejido conectivo en otros órganos.<sup>8</sup>

Las células de la cresta neural, se subdividen en cuatro dominios principales que son: craneal, cardíaco, del tronco y vagal (sacro). Cada una de ellas tiene peculiaridades en su progenie y migración, teniendo en común su transición de forma epitelial a mesenquimatosa. Este cambio es lo que permite a las células desplazarse a través de los tejidos para llegar a su sitio blanco.<sup>8</sup> (Tabla I).

<b>Tabla I. Tejidos derivados de la cresta neural.<sup>2</sup></b>
<b>Tejido conectivo y huesos de la cara y el cráneo</b>
<b>Ganglios nerviosos craneales</b>
<b>Linfocitos C de la glándula tiroides</b>
<b>Tabique troncoconal del corazón</b>
<b>Odontoblastos</b>
<b>Dermis de la cara y cuello</b>
<b>Ganglios raquídeos (ganglios de la raíz dorsal)</b>
<b>Cadena simpática y ganglios preaórticos</b>
<b>Ganglios parasimpáticos del tracto gastrointestinal</b>
<b>Médula suprarrenal</b>
<b>Células de Schwann</b>
<b>Células gliales</b>



### **Migración de las células de la cresta neural.**

Aunque se siguen estudiando los factores implicados en la generación y migración de las células de la cresta neural, es importante mencionar algunas señales moleculares que se generan en los tejidos que rodean al tubo neural y que participan tanto en el establecimiento de los ejes del tubo como en la inducción y migración de las células de la cresta neural. La notocorda, establecida en la parte más anterior del tubo expresa sonic hedgehog (Shh) que es la principal señal implicada en la ventralización del tubo neural, mientras que en el ectodermo se expresan varias isoformas de BMP y Wnt que son responsables en principio de la dorsalización del tubo neural y en segundo de inducir la formación de las células de la cresta neural. Estas señales son complementadas por otros factores que se generan en el mesodermo paraxial como el FGF8 que se ha demostrado participa en la supervivencia de las células de la cresta neural.<sup>8</sup>

A medida que los pliegues neurales se elevan y se fusionan, las células del borde lateral o crestal del neuroectodermo comienzan a separarse de las que se encuentran alrededor. En esta población celular, la cresta neural, experimenta a su salida del neuroectodermo una transición epitelial a mesenquimatosa para penetrar el mesodermo subyacente por migración activa y desplazamiento.<sup>4</sup>

La migración ocurre entre los días 18 y 37 de la gestación y sus movimientos o desplazamientos son regulados por varios factores del tipo de proteoglicanos, colágeno, iones, etc. Al parecer la disminución de las moléculas de adhesión al comienzo de la etapa migratoria, es estímulo del factor activador del plasminogéno y el incremento en la producción del ácido hialurónico facilita la migración de las células de la cresta neural a través del embrión. El ácido hialurónico, por su capacidad hidrófila favorece el desplazamiento de las células al ampliar los espacios intercelulares. Cuando las células alcanzan su destino se produce un incremento en la producción

de hialuronidasa que detiene la actividad del ácido hialurónico facilitando de nuevo la cohesión celular.<sup>2</sup>

Las células de la cresta neural migran extensamente para generar numerosos tipos celulares diferenciados. Estas células dejan la cresta de los pliegues neurales antes de producirse el cierre del tubo neural y migran para formar estructuras de cara y cuello, los arcos faríngeos del 1 al 6 y placodas epibranguiales. Estos son: 1) células neuronales y gliales de los sistemas nerviosos sensorial, simpático y parasimpático; 2) células productoras de adrenalina de la glándula suprarrenal; 3) células de la epidermis que contienen pigmento y 4) muchos de los componentes de los tejidos conectivos y esqueléticos de la cabeza.<sup>9</sup> (Fig.10).

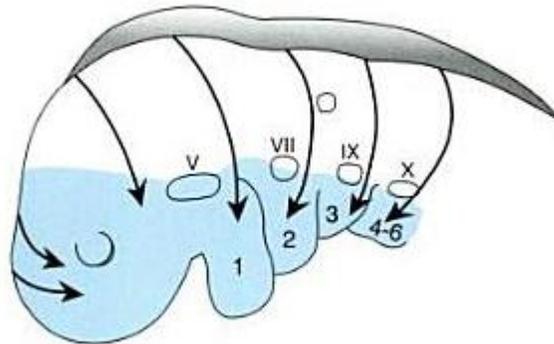


Fig.10. Representación de las vías migratorias de las células de la cresta neural.<sup>9</sup>

La cresta neural puede dividirse en cuatro dominios principales, cada uno con derivados y funciones características: entre estos dominios se encuentran las células de la región troncal.<sup>9</sup>

### **Células de la cresta neural de la región troncal.**

Las células de la cresta neural de la región del tronco dejan los pliegues neurales después del cierre del tubo neural y siguen uno de dos caminos migratorios posibles: 1) un trayecto dorsal a través de la dermis en donde



podrían entrar en el ectodermo a través de perforaciones presentes en la lámina basal para formar melanocitos en la piel y en los folículos pilosos, y 2) un recorrido ventral a través de la mitad anterior de cada somita para dar origen a neuronas de ganglios sensoriales, simpáticos y entéricos, células de Schwann y células de la médula suprarrenal. Las células de la cresta neural también se forman y migran desde los pliegues neurales craneales y abandonan el tubo neural antes de que se produzca el cierre en esa región. Estas células contribuyen al esqueleto craneofacial y también aportan neuronas para ganglios craneales, células gliales, melanocitos y otros tipos celulares. Las células de la cresta neural dan origen a una serie de tejidos, cuando el tubo neural se ha cerrado, se tornan visibles en la región cefálica del embrión otros dos engrosamientos ectodérmicos bilaterales, las placodas óticas o auditivas y las placodas del cristalino, visibles en la región cefálica del embrión. Al continuar el desarrollo, las placodas óticas se invaginan y forman las vesículas óticas o auditivas, las cuales darán origen a las estructuras necesarias para la audición y el mantenimiento del equilibrio. Aproximadamente, al mismo tiempo aparece la placoda del cristalino, que también se invagina y durante la quinta semana forma el cristalino del ojo. En términos generales, de la capa germinativa ectodérmica derivan los órganos y estructuras que mantienen el contacto con el mundo exterior: a) sistema nervioso central; b) sistema nervioso periférico; c) epitelio sensorial del oído, la nariz y el ojo y d) epidermis, incluidos el pelo y las uñas. Además, da origen a las glándulas subcutáneas, mamarias, hipófisis y el esmalte dental.<sup>4</sup>

Tanto la manera en que migran (p, ej., en corrientes discretas o en hojas celulares), como la ruta por donde migran (mas conocido para CCN del tronco) se les ha implicado en la determinación de la progenie.<sup>8</sup>



### **Cuarta a octava semanas de vida intrauterina**

Se caracteriza por un rápido desarrollo del embrión. En este período se producen grandes cambios morfogénéticos que conducen a la formación de los esbozos de los principales órganos, aparatos y sistemas. Durante el transcurso de la cuarta semana el embrión sufre un plegamiento en sentido longitudinal y transversal. Y muestra una hilera de somitas situadas a lo largo y a ambos lados del tubo neural.<sup>1,2</sup>

El plegamiento longitudinal se debe al crecimiento rápido del sistema nervioso central y al plegamiento de las regiones rostral y caudal formándose el pliegue cefálico y el pliegue caudal. El plegamiento transversal es consecuencia de la formación de las somitas y la evolución del mesodermo. Por lo tanto, la comunicación entre el embrión y la vesícula umbilical que inicialmente es amplio, queda reducida a un conducto estrecho y largo llamado conducto onfalomesentérico. La cavidad revestida por endodermo se incorpora al cuerpo del embrión formándose el intestino anterior limitado por la membrana bucofaríngea, el intestino, la membrana cloacal y el intestino medio, comunicándose este último por el mencionado conducto onfalomesentérico con la vesícula umbilical.<sup>2</sup>

Como consecuencia de ello, el embrión trilaminar discoideo plano se transforma en cilíndrico y adopta la forma de la letra C. A causa del plegamiento embrionario el endodermo se convierte en el intestino primitivo. La porción del intestino anterior dará origen a la faringe primitiva. Al final de la cuarta semana del desarrollo en las paredes ventral y laterales de la faringe se originan los arcos faríngeos o branquiales a expensas, fundamentalmente, del mesodermo. Como consecuencia del encorvamiento del embrión en la región o porción cefálica, por debajo de la eminencia cerebral anterior se observa una depresión, la boca primitiva o estomodeo.<sup>2</sup>



Esta cavidad primitiva se halla separada de la faringe por la membrana bucofaríngea, pero al finalizar la cuarta semana la doble membrana se perfora y en consecuencia se pone en comunicación la porción inicial del tubo digestivo con la cavidad amniótica. También como resultado del plegamiento cefálico el corazón se ubica ventralmente con respecto al estomodeo. Durante este período se produce también el plegamiento cardíaco, la segmentación del tubo nervioso en su porción cefálica, la aparición de las yemas y desarrollo inicial de los miembros superiores e inferiores, la formación de las foveas óticas y placodas del cristalino, se constituyen tres arcos circulatorios: el fetal, el de la vesícula umbilical y el alantoideo.<sup>2</sup>

### **Formación de los arcos branquiales y sus derivados**

La faringe embrionaria tiene su origen en la porción más anterior del intestino cefálico y se presenta comprimida en sentido dorsoventral. De las paredes laterales y del piso de la faringe, al principio de la cuarta semana se desarrollan los arcos braquiales o faríngeos; surgen por proliferación del mesénquima el cual se condensa formando barras en dirección dorsoventral.<sup>2</sup> (Tabla II).

Los arcos braquiales son seis, pero mientras el quinto tiene un escaso desarrollo, el sexto en la especie humana no se desarrolla. Los arcos no aparecen de forma simultánea.<sup>2</sup>

De igual modo, los arcos más craneales el primero y el segundo se desarrollan más que los otros. Cada arco faríngeo tiene: 1 nervio craneal específico, 1 arteria específica (arco aórtico), 1 núcleo de mesénquima, 1 masa de células ectomesénquimatosas que rodean al núcleo de mesénquima.<sup>2</sup> (Fig.11).

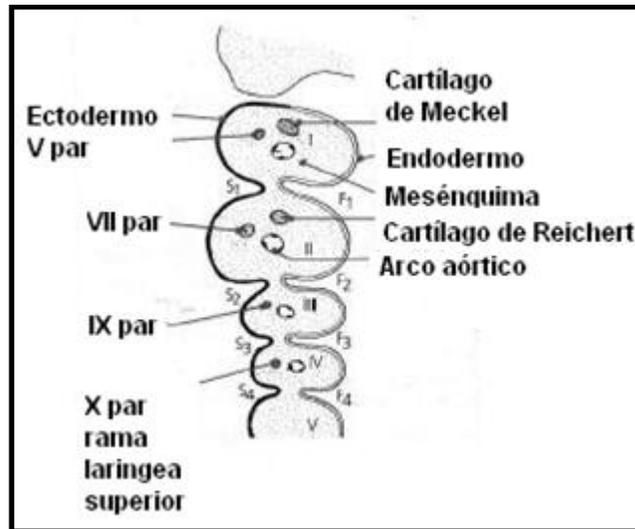


Fig.11. Región faríngea de un embrión al comienzo de la quinta semana  
Arcos braquiales: I-II-III-IV-V; Surcos braquiales: S 1-2-3-4; Bolsas faríngeas o sacos: F 1-2-3-4.<sup>2</sup>

Histológicamente, los arcos están constituidos por un núcleo mesenquimatoso que contiene: una barra cartilaginosa, un elemento muscular, una arteria y un nervio craneal específico. Además forma parte de él, una masa de células ectomesenquimatosas provenientes de la cresta neural.<sup>2</sup> (Fig.12).

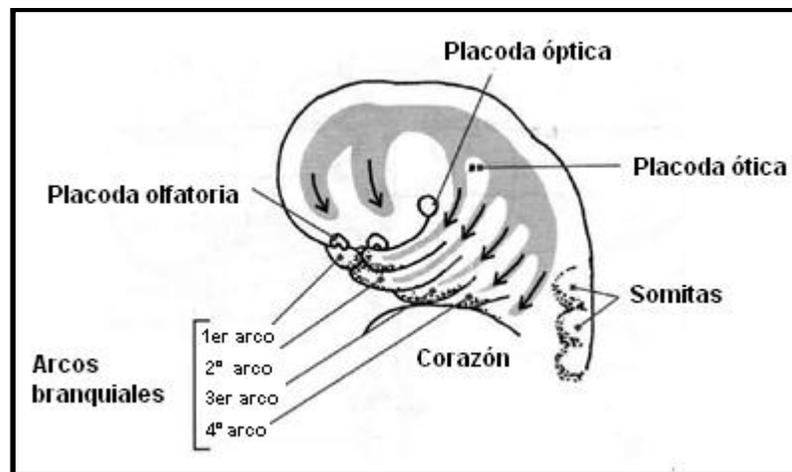


Fig.12. Migración de las células de las crestas neurales en la región cefálica y cervical.<sup>2</sup>



Tabla II. Estructuras cartilagosas y óseas que derivan de los arcos branquiales. <sup>2</sup>		
Arcos branquiales	Estructuras derivadas	
1 <sup>o</sup>	Procesos maxilares Procesos mandibulares Cartílago de Meckel (3 porciones)	Maxilar superior Maxilar inferior Porción dorsal: martillo, yunque (huesos del oído medio) Porción intermedia: ligamento esfeno mandibular Porción ventral: guía la osificación del maxilar inferior (intramembranosa)
2 <sup>o</sup>	Huesos	Estribo (oído medio) Apófisis estiloides. Ligamento estilohioideo Huesos hioides (Cartílago de Reichert)
3 <sup>o</sup>	Cuerno mayor del hioides y parte inferior del cuerpo del hioides	
4 <sup>o</sup> , 5 <sup>o</sup> y 6 <sup>o</sup>	Cartílagos laríngeos	Tiroides Cricoides Aritenoides Corniculado Cuneiforme

### Formación de los ojos y oídos

Al inicio de la cuarta semana comienza el desarrollo de los esbozos de los ojos y de los oídos. Los ojos se forman en las paredes laterales de la región cefálica del tubo neural. Se forman las vesículas ópticas que se comunican, con la luz del tubo neural mediante los pedículos ópticos, se originarán por inducción del mesénquima adyacente al cerebro en desarrollo a través de



distintos mediadores químicos. El PAX6 es un gen maestro para el desarrollo del ojo, el cual produce un factor de transcripción que se expresa en el reborde neural anterior de la placa neural. Estas vesículas sufren una invaginación que da lugar a una estructura en forma de copa con paredes dobles: denominada cúpula óptica, simultáneamente la vesícula óptica ejerce una acción inductora sobre el ectodermo que la recubre y forma a su vez la vesícula del cristalino.<sup>4</sup>

Avanzando el desarrollo, el gen PAX6 se expresa en la cúpula óptica y en el ectodermo superficial suprayacente que formará el cristalino. De modo que, una vez que ocurre la inducción de la vesícula cristalina la proteína BMP7, es necesaria para mantener el desarrollo del ojo. El epitelio de la córnea procede del ectodermo que reviste la cabeza del embrión; las estructuras restantes derivan del mesénquima vecino.<sup>2</sup> (Tabla III).

**Tabla III. Origen de los distintos componentes oculares.<sup>2</sup>**

	<b>Neuroectodermo</b>	Vesícula óptica	Cúpula óptica	Retina	Tallo óptico
<b>Desarrollo de los ojos</b>	<b>Ectodermo superficial</b>	Vesícula del cristalino	Cristalino		
		Epitelio anterior de la córnea, conjuntiva, glándulas lagrimales, párpados			
	<b>Mesodermo</b>	Vasos sanguíneos, músculos oculares, esclerótica, coroides, cuerpo vítreo			

La formación de los oídos comienza cuando aparece a cada lado del cerebro en desarrollo, una placa engrosada de ectodermo superficial llamadas placodas óticas o auditivas, que luego se invaginan y dan lugar a las vesículas óticas o auditivas de donde deriva el oído interno. Concretamente,



cada vesícula se divide en dos porciones, una ventral que da origen al sáculo y conducto coclear y una dorsal a partir de la cual se forman el utrículo, los conductos semicirculares y el conducto endolinfático.<sup>2</sup>

Poco después, empieza a formarse el oído externo y el oído medio a expensas de las bolsas faríngeas y arcos branquiales. Del cartílago de Meckel del primer arco se forma el martillo y el yunque y del cartílago del segundo arco el estribo, que son los huesos del oído medio. De la primera bolsa faríngea (endodermo) deriva la cavidad timpánica. La porción distal de esta bolsa, llamada tubo timpánico se ensancha y dará origen a la cavidad timpánica primitiva, mientras que su porción proximal permanece estrechada dando lugar a la trompa de Eustaquio, por medio de la cual comunicará la caja del tímpano (oído medio) con la cavidad faríngea. Por su parte, a partir de la porción dorsal de la primera hendidura faríngea se desarrolla el conducto auditivo extremo. Las orejas se desarrollan a partir de las eminencias auriculares (seis proliferaciones mesenquimáticas situadas en los extremos dorsales de los arcos faríngeos primero y segundo) Estas eminencias se ubican en la parte más alta de la futura región del cuello y posteriormente al formarse el maxilar superior asciende hasta el nivel de los ojos. Se ha formado así la porción neurocraneana de la cabeza. Al mismo tiempo, se han diferenciado las estructuras primarias que formarán la porción visceral, que se desarrollan alrededor de la depresión estomodeo destinada a convertirse en la cavidad bucal.<sup>2</sup>

### **Formación de las cavidades nasales**

La proliferación del mesénquima lleva a la placoda olfativa a deprimirse formando las fosas olfativas en la quinta semana. A partir de aquí, la depresión progresiva y la formación de una invaginación llevan a la formación de los denominados sacos olfativos en la sexta semana.<sup>2</sup>



La invaginación sigue una disposición dorsal y caudal, de forma que la pared ectodérmica de la invaginación se adapta a la pared ectodérmica del techo del estomodeo. Así se forma una membrana de doble lámina que constituye la membrana buconasal o de Hochtetter que separa el estomodeo del saco olfatorio.<sup>2</sup>

Por otra parte, el proceso de invaginación acontece a nivel de cada fosa, de manera que ambos sacos quedan separados entre sí por material de la eminencia frontonasal, que forma un primer tabique.<sup>2</sup>

En el curso de la sexta semana la membrana buconasal se reabsorbe y origina una comunicación o coana entre el estomodeo y la cavidad nasal. La reabsorción afecta a toda la formación buconasal, pero permanece el proceso intermaxilar como una separación incompleta que constituye el paladar primario.<sup>10</sup>

### **Formación del corazón**

Se realiza por la fusión de dos tubos endocárdicos. El corazón aparece en el seno de la primitiva fosa cardíaca, de origen mesodérmico, donde se forma el músculo cardíaco a expensas del mesodermo espláncnico. Este músculo rodea al endocardio y comienza a latir hacia las veintinueve horas de la gestación, a pesar de carecer en este momento de regulación nerviosa.<sup>10</sup>

La fusión progresiva de los tubos cardíacos comienza por su extremo anterior, extendiéndose después para formar el ventrículo común o simple. De la fusión posterior se origina la aurícula primaria y después el seno venoso. El ventrículo sufre una violenta incurvación en forma de V, quedando colocado, a las setenta y dos horas, en la parte posterior de la aurícula, la rama ascendente se continúa con el tronco arterial y la rama descendente, con el seno venoso.<sup>10</sup>

El corazón, como órgano ya formado, da sus primeros latidos entre la tercera y cuarta semanas. Los orificios aurículo ventriculares y las válvulas mitral y



tricúspide surgen de los cojines endocárdicos. Por su parte, las válvulas aórticas y pulmonares proceden de las prominencias laterales del tronco arterial, el cual queda dividido por medio de un tabique en dos conductos, que serán la arteria aorta por detrás y la arteria pulmonar por delante.<sup>10</sup>

Al tiempo que se realiza la incurvación o rizo del tubo cardíaco se van diferenciando las masas y cavidades del corazón. El ventrículo queda formado por la porción media del tubo original doblado. Según se acentúa esta incurvación, la cavidad ventricular cardíaca se proyecta, al comienzo, hacia delante (ventralmente) y después hacia atrás (caudalmente), acabando por situarse definitivamente por debajo de la aurícula. Entre éste y el ventrículo, el tubo cardíaco queda relativamente estrecho, formando el canal auriculo ventricular.<sup>10</sup>

El tronco arterioso que continúa la cavidad del ventrículo hacia la parte superior, forma un abultamiento llamado bulbo aórtico, del cual brotan los arcos aórticos. En este lugar es donde primeramente se fusionan los dos tubos cardíacos primitivos y donde más tarde aparece la diferenciación inicial entre la arteria aorta y la pulmonar.<sup>10</sup>

### **División del atrio en dos aurículas**

Tiene lugar hacia la quinta semana con la aparición de un primer tabique en forma de media luna que va creciendo en la zona dorso-ventricular, como un estrechamiento separa dos cavidades primordiales. Al mismo tiempo, dos engrosamientos en las paredes del canal forman el segundo tabique. Finalmente, durante las últimas semanas de la vida fetal, se juntan los dos tabiques, dividiendo definitivamente el atrio en dos aurículas, pero dejando un orificio, agujero interauricular, que perfora el tabique y comunica las dos nuevas cavidades, el cual solamente se obliterará en el momento del nacimiento, una vez que se establezca la respiración pulmonar extrauterina.<sup>2</sup>



La división del ventrículo en dos, acontece al mismo tiempo que la separación de las aurículas, el tabique o septum interventricular aparece en el ápice del doblez del ventrículo, creciendo hacia el canal atrio-ventricular. Durante un cierto tiempo permanece perforado en un foramen interventricular en el lugar de fusión de ambas formaciones, el cual se oblitera rápidamente hacia el final del segundo mes.<sup>2</sup>

### **División del tronco arterioso y formación de las válvulas de las arterias**

Como consecuencia del crecimiento y prolongación de las crestas interiores del cono ventricular que han formado el tabique, el tronco arterioso queda también dividido en dos gruesos tallos arteriales (aórtico y pulmonar) por el septo aórtico. La división comienza entre las raíces de los arcos aórticos cuarto y sexto. El canal aórtico conduce al cuarto arco aórtico y el canal pulmonar conduce al sexto arco aórtico, colocándose ambos nuevos troncos arteriales en una posición de uno alrededor de otro, en sentido contrario al de las agujas de un reloj. Las válvulas aórticas y pulmonares se desarrollan a nivel de la línea que separa el tronco arterioso de la base del cono ventricular, surgiendo de las crestas endocárdicas del tejido que tapiza las cavidades del corazón. En las paredes internas de las dos nuevas arterias surgen tres pequeños abultamientos de tejido conectivo joven y plástico, que poco a poco cierran la luz del conducto.<sup>10</sup>

Las válvulas auriculo ventriculares (mitral y tricúspide) se originan en las paredes exteriores del dividido canal atrio ventricular, en forma de aletas constituidas de tejido conjuntivo elástico, que se proyectan hacia los ventrículos. Al comienzo de su desarrollo estas válvulas son gruesas, presentando en su cara inferior (ventricular) una cantidad de fibras musculares cardíacas unidas por trabéculas a la pared ventricular. En el curso de su desarrollo se afinan y recortan, desaparece el tejido muscular de



su cara inferior y las trabéculas musculares son sustituidas por cordones fibrosos adheridos a sus valvas, los cuales muestran en su extremo parietal un tejido de músculos papilares. De esta manera queda constituido un eficiente aparato que refuerza el mecanismo de las válvulas auriculo-ventriculares: los cordones fibrosos sirven de tirantes; los músculos papilares, al contraerse, acortan los tirantes para compensar el movimiento de introversión de la pared del corazón durante la sístole.<sup>4</sup>

### **Formación del aparato genitourinario**

Tanto el aparato urinario como el genital provienen de un pliegue mesodérmico común, el mesodermo intermedio, situado a lo largo de la pared posterior de la cavidad abdominal. Inicialmente los conductos excretores desembocan en un punto común denominado cloaca. En la cuarta semana del desarrollo se forman, a partir del mesodermo intermedio, los nefrotomas, los cuales crecen en sentido lateral y se canalizan para formar túbulos néfricos; estos crecen caudalmente y se va formando un conducto longitudinal a cada lado del embrión. Simultáneamente, ramas pequeñas de la aorta producen invaginaciones en la pared del túbulo néfrico y de la cavidad celómica formando los glomérulos internos y externos; los glomérulos y túbulos unidos forman la unidad excretora, durante el mismo proceso hay formación de cordones nefrógenos que originarán los túbulos excretores.<sup>11</sup>

En la vida intrauterina se forman tres sistemas renales, el profenos, el mesofrenos y el metafenos. Los dos primeros son poco o nada funcionales, mientras el tercero da origen al riñón permanente. Los túbulos colectores se forman a partir del brote ureteral, el cual se dilata para formar la pelvis renal primitiva que a su vez se divide para formar los cálices mayores. Luego de formado el túbulo colector, se cubre en su extremo distal por la caperuza de tejido metanéfrico. A partir de ella se forman las vesículas renales y allí se



origina las nefronas y la cápsula de Bowman. El alargamiento del túbulo excretor da como resultado la formación del túbulo proximal, asa de Henle y túbulo distal.<sup>11</sup>

### **Formación del labio superior y del paladar**

El paladar primario se desarrolla entre la quinta y sexta semanas, consta de dos porciones, duro y blando. El paladar duro, o bóveda palatina, es de estructura ósea y es el más anterior. El paladar blando o velo del paladar es un tabique músculo membranoso, móvil y contráctil que se prolonga hacia atrás y hacia abajo la bóveda palatina; separa la orofaringe del cavum e interviene en la fonación y en la deglución. El velo del paladar se genera a partir del 1º, 2º y 3º arcos branquiales, en dos etapas: El labio superior y el paladar primario, por delante del agujero palatino anterior, están constituidos desde la cuarta semana. El paladar secundario, se forma más tardíamente al final de la séptima semana y proviene del crecimiento de dos láminas o crestas palatinas horizontales emanadas de la pared interna de los mamelones maxilares superiores. Estas crestas crecen en dirección vertical y caudal estando separadas por la lengua. Alrededor de la octava semana la porción caudal del proceso nasoseptal contacta con el paladar secundario. Las dos láminas formadoras del paladar secundario son de procedencia mesodérmica con un recubrimiento endodérmico. El mesénquima proveniente del primer arco da lugar al músculo periestafilino externo. El mesénquima del segundo arco da origen al músculo glosoestafilino y al palatoestafilino. El mesénquima del tercer arco dará lugar al faringoestafilino. Finalmente, ambos paladares; primario y secundario, se unen. Las anomalías en el crecimiento por una mala unión de las dos láminas en la línea media producen una serie de malformaciones que pueden ir desde el desdoblamiento de la úvula hasta el paladar hendido.<sup>2</sup>

En la región labial superior hay una confluencia del mamelón nasal externo con el mamelón maxilar superior constituyendo el macizo externo. El macizo



central está constituido por el mamelón nasal interno con su homólogo. Los bordes inferiores del macizo central y el externo se aproximan para formar el labio superior y el paladar primario. La ausencia de unión de los mamelones produce la hendidura labio nasal.<sup>2</sup>

Teoría del muro epitelial. Después de la formación de las hendiduras olfatorias, un muro de tejido ectodérmico separa las fosas nasales primitivas de la cavidad bucal, normalmente, este muro es invadido por mesodermo que solo persistirá pegado a la pared posterior por un delgado tabique epitelial denominando membrana nasofaríngea, o buconasal de Hochstetter. La desaparición de la membrana hacia el día 35, crea la coana primitiva. Según esta teoría la hendidura del labio sería debida a un defecto del replegamiento mesodérmico de este muro epitelial, lo que conlleva una simple hendidura afectando solo al labio, o una hendidura total, afectando al labio y al paladar primario; quedando la arcada dentaria dividida a nivel de incisivo lateral.<sup>2</sup>



## 2. SÍNDROME DE CHARGE

### 2.1 ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El Síndrome de CHARGE fue por primera vez descrito en 1979 por Bryan Hall, quien reportó diecisiete casos de niños con anomalías congénitas; principalmente atresia de coanas. En ese mismo año, Hittner, por su parte observó diez casos que incluían a madre e hijo, estos poseían anomalías con características similares a las reportadas por Hall, además del coloboma en retina. A este conjunto se le denominó Síndrome de Hall-Hittner.<sup>12-17</sup>

En 1981, Pagon y colaboradores, presentaron un trabajo de 21 casos de niños con anomalías congénitas diversas, proponiendo así el nombre de CHARGE, que por sus siglas en inglés incluye las siguientes enfermedades (*Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hipoplasia, Ear anomalies/deafness*) y se denominó asociación de CHARGE.<sup>12,17</sup>

En 1984, Koletzko y Majewski, describieron seis pacientes con atresia de coanas, implantación baja de oreja, retrogenia, inclinación antimongoloide de las fisuras palpebrales, orificios nasales en anteroversión, atresia esofágica y hendiduras orofaciales.<sup>18</sup>

En 1986, Davenport y colaboradores, reportaron quince casos, concluyeron que era un patrón de malformaciones, considerándolo como un verdadero síndrome, más que una asociación. Describieron defectos en el oído externo, sordera, parálisis facial, dificultad para deglutir por presencia de paladar hendido y fístula traqueo esofágica.<sup>14,19</sup>

Posteriormente, Metlay en 1987, reportó un paciente con Síndrome de CHARGE, quien manifestaba coloboma en el nervio óptico, defectos congénitos del corazón, atresia de coanas, retardo severo en el crecimiento, hipoplasia en genitales, anomalías en oreja así como labio y paladar



hendido. Ese mismo año, Cryan mencionó que la tetralogía de Fallot era el tipo de defecto cardíaco de más frecuencia en estos pacientes; Ivarsson, por su parte reportó estenosis pulmonar supra-avalvular y periférica además de comunicación auricular.<sup>20</sup>

En el año de 1988, Oley describió en catorce niños y seis niñas incluyendo gemelos, cuatro de las principales características del síndrome, la mayoría mostraba anomalías en orejas, cara cuadrada, parálisis facial inusual y nariz aplanada.<sup>19</sup>

Hurst en 1989, reportó el caso de dos hermanos del sexo opuesto, quienes presentaban comunicación interauricular e interventricular, microcefalia, talla pequeña, retardo en el desarrollo y anomalías faciales similares, un año después, Bialer y Brown diagnosticaron este caso como Síndrome de CHARGE.<sup>21,22</sup>

## 2.2 DEFINICIÓN

El síndrome de CHARGE es una rara asociación de múltiples anomalías, debe su nombre a un acrónimo definido por varios defectos congénitos: C.H.A.R.G.E. siglas dadas en inglés, *Coloboma*, *Heart malformations*, *Atresia of the choanae*, *Retardation of growth and development*, *Genital hipoplasia*, *Ear abnormalities*. Cuya traducción incluye Coloboma en iris, malformaciones en el corazón, atresia de coanas, retardo en el crecimiento, desarrollo y anomalías en las orejas.<sup>12,16,17,23,24</sup>

## 2.3 SINONIMIA

Asociación de CHARGE.<sup>13,23,25</sup>

Síndrome de Hall-Hittner.<sup>12,23</sup>



## 2.4. EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los casos con Síndrome de CHARGE son esporádicos, se expresa tanto en el sexo femenino como masculino y en hermanos gemelos, siendo la edad media del padre 34 años de edad. Generalmente, una familia no tendrá un segundo hijo con el mismo síndrome; sin embargo sí alguno de los padres padece el síndrome probablemente ocurrirá un nacimiento con la enfermedad.<sup>19,20,23,26</sup>

Desafortunadamente, pocas pruebas pueden detectarlo antes o después del nacimiento porque hay muchos síntomas que se manifiestan conforme el desarrollo ocurre.<sup>27</sup>

Tellier en 1996, realizó un estudio en el cual encontró un aumento significativo en la media de edad de los padres de 41 pacientes con Síndrome de CHARGE ( $33,7 \pm 8$  años) en comparación con el control de la población ( $30,8 \pm 5$  años).<sup>14</sup>

La incidencia es desconocida; sin embargo se reportan los siguientes rangos: 0.1 a 1.2/10 000, 1/10 000, 1/12 000, 1/12 500 y 1/15 000, en Norteamérica. Los datos epidemiológicos recientes revelan una mayor incidencia en provincias de Canadá, con 1/8500 nacimientos. Harris reportó en Europa la incidencia aproximada de 1/ 100 000 nacimientos.<sup>12,16,17,27,28</sup> (Tabla IV).

La expectativa de vida de pacientes con la enfermedad es variada, hay reportes de pacientes que sobreviven sólo los primeros 5 días después de nacer hasta individuos reportados con 46 años de edad. La tasa de sobrevivencia es del 70% presentando el mayor riesgo de mortalidad en el primer año de vida, debido a la insuficiencia respiratoria y la deficiente alimentación.<sup>12,17,28</sup> (Tabla V).



**Tabla IV. Prevalencia Estimada de Síndrome de CHARGE en Canadá.<sup>28</sup>**

	Casos	Casos al año	Nacimientos	Prevalencia/100,000	
				2001	2002
British Columbia	6	1.50	39,987	3.11	3.75
Alberta	0	0.00	37,517	0	0
Saskatchewan	3	0.75	11,896	1.99	6.30
Manitoba	4	1.00	13,940	7.06	7.17
Ontario	13	3.25	127,479	2.49	2.55
Quebec	8	2.0	72,397	1.75	2.76
Maritimes	9	2.25	17,525	8.15	12.84
Newfoundland	2	0.50	4,689	0	10.66
<b>Canadá</b>	<b>45</b>	<b>11.25</b>	<b>327,187</b>	<b>2.73</b>	<b>3.44</b>
Basado en el número de individuos nacidos entre 31/12/1998-31/12/2002					

Prevalencia del Síndrome de CHARGE en provincias de Canadá, basada en estadísticas entre 2001 y 2002.<sup>28</sup>

**Tabla V. Decesos de pacientes con Síndrome de CHARGE.<sup>28</sup>**

Paciente	Edad al momento de morir	Género
1	1 semana	F
2	7 semanas	M
3	6.5 meses	F
4	8 meses	F
5	1 semana	F
6	4.5 meses	F
7	2.5 meses	M
8	2 semanas	F
9	1 semana	M
10	2 semanas	M

Edad y género de decesos de 10 pacientes con Síndrome de CHARGE. Análisis epidemiológico de Issekutz en provincias de Canadá de 2001-2002.<sup>28</sup>



## 2.5 ETIOLOGÍA

El Síndrome de CHARGE es una afección con múltiples malformaciones cuya etiología se desconocía hasta hace poco, basado en la presencia de defectos en órganos cuya formación ocurre entre los días 35 y 45 del desarrollo embrionario, lo que hacía pensar en un trastorno inespecífico en la embriogénesis; hoy en día se ha llegado a demostrar el carácter genético de este desorden. Se han descubierto mutaciones en dos genes que lo causan: CHD7 Y SEMA3E.<sup>15,29</sup>

El gen de la proteína 7 de enlace Cromodominio Helicasa DNA (CHD7): Es un gen que se expresa primariamente en el neuroepitelio y mesénquima de las crestas neurales, más tarde en las raíces de ganglios dorsales, nervios craneales, tejidos nasales, auditivos, pituitarios y retina; el producto génico forma parte de un grupo de proteínas que actúan sobre la estructura de la cromatina regulando la expresión de genes durante el desarrollo embrionario temprano.<sup>12,16,17</sup>

El gen semaforina 3E (SEMA3E): Controla la posición y el desarrollo de la vasculatura embrionaria. Se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 (7q21.1).<sup>15</sup>

### 2.5.1 Gen Cromodominio Helicasa ADN 7 (CHD7)

Desde el descubrimiento en 2004 de CHD7 como gen causante de Síndrome de CHARGE, varios estudios han tratado de definir las correlaciones genotipo-fenotipo para determinar la contribución de alteraciones en dicho gen a las características del síndrome. Vissers y colaboradores, reportaron mutaciones en el gen CHD7 en aproximadamente 60% de las personas afectadas con la enfermedad.<sup>12,16,24</sup>

El CHD7 pertenece al grupo III de la familia de proteínas Cromodominio Helicasa DNA (CHD), una de las cuatro principales familias de proteínas de remodelación de la cromatina dependientes de ATP.<sup>29,30-32</sup> (Fig.13).

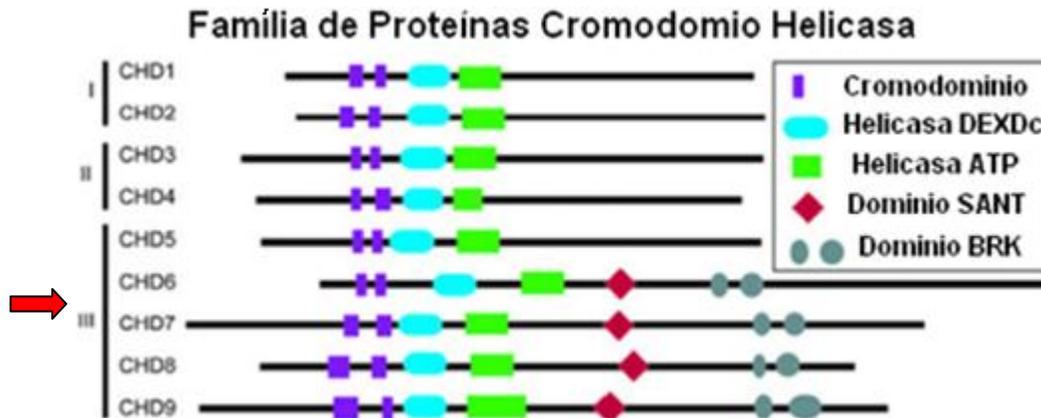


Fig.13. Familia de Proteínas Cromodominio Helicasa contiene 9 miembros subdivididos en 3 clases. CHD7 es miembro de la tercera clase.<sup>32</sup>

El gen CHD7 está situado en 8q12.1, su tamaño es de 188 kilobases de longitud, se compone de 38 exones; uno no codificante y 37 que codifican 2997 aminoácidos.<sup>12,15,16,25,29,32</sup> (Fig.14).

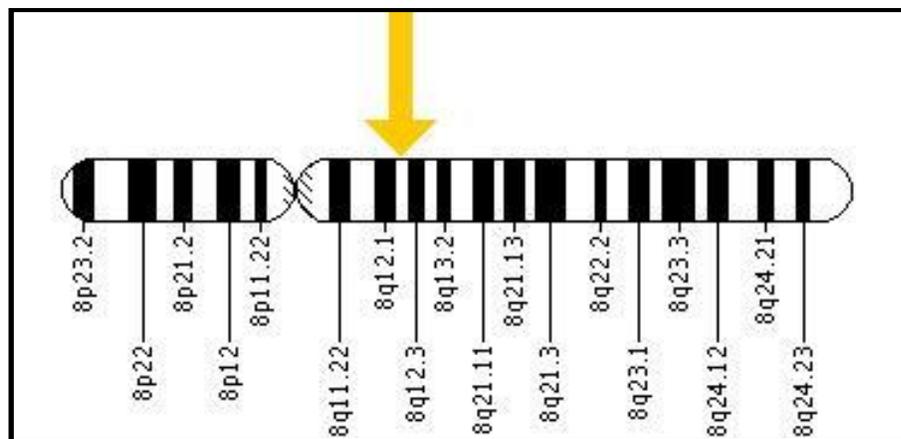


Fig.14. Esquema de localización del gen CHD7 en el brazo largo del cromosoma 8(8q12.1).<sup>33</sup>

Woodage reportó que esta proteína cuenta con varios dominios funcionales: dos cromodominios, un SNF2/SWI, un dominio helicasa y dos dominios BRK.<sup>15</sup> (Fig.15).

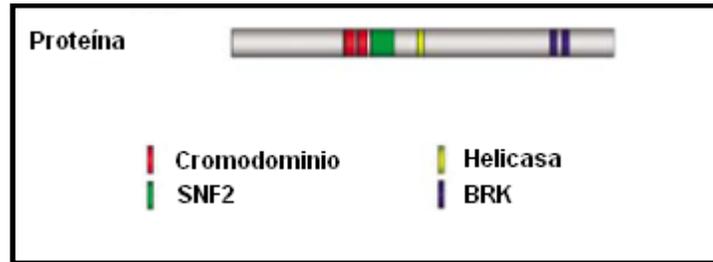


Fig.15. Esquema que muestra las partes de la proteína CHD7.<sup>15</sup>

Por su parte Shur y cols, describieron a CHD7 con presencia de dos cromodominios, un dominio de helicasa centralmente localizado y un dominio carboxilo terminal menos definido.<sup>30</sup>

## 2.5.2 Expresión y regulación de genes

### 2.5.3.1 Cromatina

La cromatina está formada por fibras que contienen proteínas y ADN en cantidades iguales y una pequeña cantidad de ARN. El ADN de la cromatina se halla íntimamente asociado con proteínas llamadas histonas ricas en lisina, que empaquetan y ordenan al ADN en unidades estructurales denominadas nucleosomas. También contiene proteínas no histonas algunas de las cuales regulan la expresión de genes específicos.<sup>34</sup>

Los nucleosomas son estructuras utilizadas para empaquetar el ADN dentro del núcleo, se componen de un núcleo octamérico de cuatro histonas diferentes (pares de H2A, H2B, H3 Y H4), enrollado 1.65 veces por una doble hélice de ADN. La interfase entre el ADN y las histonas del

nucleosoma está constituida por 142 puentes de hidrogeno y numerosas interacciones hidrofóbicas.<sup>34,35</sup> (Fig.16).

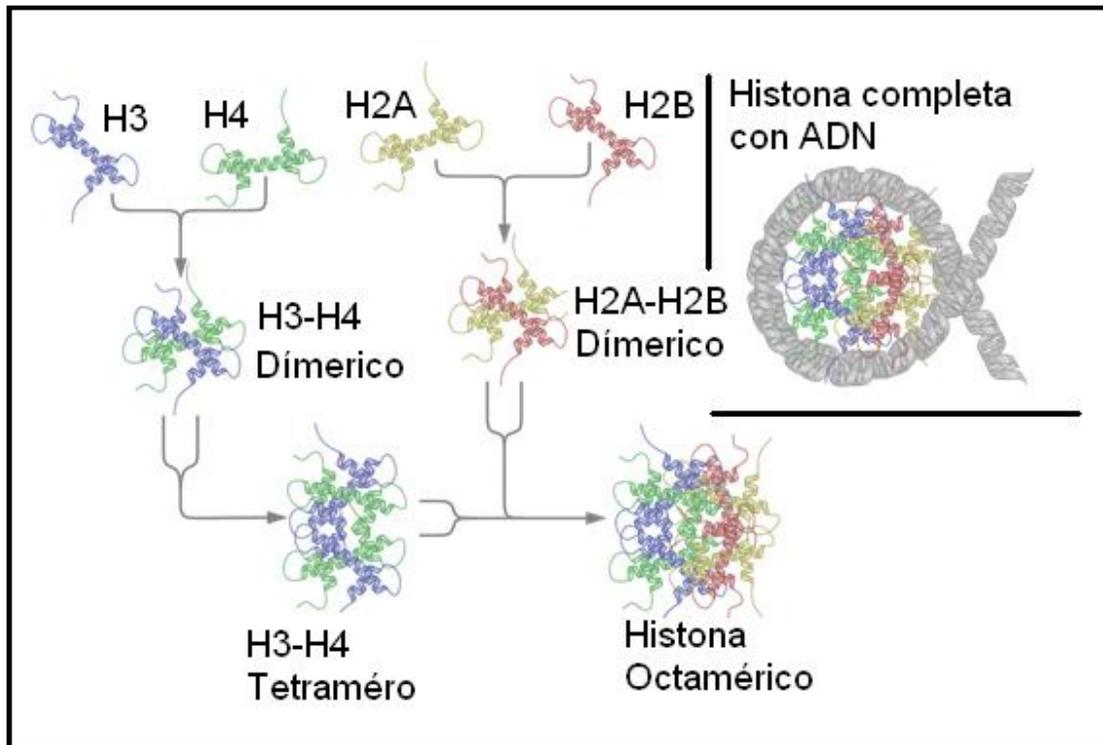


Fig.16. Estructura del nucleosoma.<sup>36</sup>

### 2.5.3.2 Remodelación de cromatina

Woodage define la remodelación de cromatina como un mecanismo de reconocimiento de la expresión y regulación de genes.<sup>16</sup>

Dentro de la cromatina el ADN está muy plegado y compactado; presenta diferentes diseños de empaquetamiento, fibras fuertemente compactadas (heterocromatina) y menos compactadas, en las cuales los genes son expresados (eucromatina). Los cambios en la estructura de la cromatina influyen en la expresión génica: los genes se encuentran inactivos cuando la

cromatina está condensada (silientes) y se expresan cuando la cromatina está abierta (activos). Los estados dinámicos de la cromatina están controlados por patrones de metilación del ADN y de modificaciones de las histonas.<sup>32,35</sup> (Fig.17).

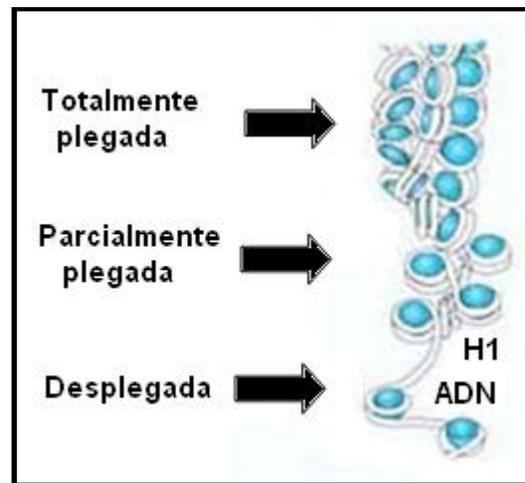


Fig.17. Modificaciones de la cromatina.<sup>37</sup>

Las histonas pueden ser modificadas en sus diferentes aminoácidos añadiendo o eliminando pequeños grupos químicos, como acetilos, metilos, fosfatos o anexos proteicos mayores como ubiquitina.<sup>35,38</sup> El efecto de estas modificaciones altera la naturaleza del nucleosoma de tal forma que abre o cierra a la cromatina para realizar la transcripción. Estas diferentes modificaciones de las histonas se clasifican en covalentes y no covalentes.<sup>35</sup> La estructura intermolecular del nucleosoma demuestra dominios globulares y una cola N-terminal en cada una de las ocho histonas, esta últimas son blanco de diferentes tipos de modificaciones covalentes por diferentes enzimas: metiltransferasas, desmetilasas, acetilasas, desacetilasas, fosforilasas, fosfatasas, etc. Dentro de las histonas, las lisinas (K) tienen carga positiva y el ADN cargado negativamente es atraído; cuando se añade la carga positiva de la lisina, provoca que la región de la cola de la histona se una débilmente al ADN y lo deje libre para que se pueda transcribir.<sup>35</sup>



La cromatina, además de los cuatro tipos de histonas usuales, contiene variantes de histonas, proteínas de remodelamiento y enzimas específicas para modificar covalente o no covalentemente a las histonas. A pesar del alto grado de compactación del ADN, éste debe ser dinámico para permitir que los mensajeros celulares tengan acceso. En el remodelamiento de la cromatina, además de las modificaciones covalentes en las colas terminales de las cuatro histonas, se han identificado complejos de remodelamiento dependiente de ATP.<sup>35</sup>

Estos complejos proteicos de remodelación actúan a partir de realizar modificaciones postraduccionales, del intercambio dinámico de variantes de histonas en nucleosoma, de la movilización o alteración de la estructura de los nucleosomas y de la participación dirigida de pequeños ARN no codificantes. Los complejos de remodelamiento de la cromatina por hidrólisis de ATP cambian la composición de la cromatina y nucleosoma de forma no covalente; estos trabajan en equipo con las enzimas que modifican la cromatina para que los genes sean expresados y son categorizados en dos familias: La SNF2H o ISWI, que moviliza a los nucleosomas a lo largo del ADN y la familia Brahma/SWI/SNF, que altera transitoriamente la estructura del nucleosoma para que el ADN/histona se desenrolle.<sup>35</sup>

Dirscherl menciona que el dominio helicasa juega un papel en la separación de la cadena de ADN durante la replicación, reparación, recombinación y transcripción. Adicionalmente, otros complejos de remodelamiento sustituyen las cuatro histonas básicas por especializadas, para facilitar la transcripción génica.<sup>15,35</sup>

El complejo de remodelación de cromatina dependiente de ATP requiere hidrólisis de esta molécula para regular el acceso al ADN por alteración de los nucleosomas, hecho fundamental para aumentar los niveles de



transcripción. Estos complejos proteicos, usan la energía en lugar de modificaciones covalentes para generar la relajación del cromosoma. El efecto de estos complejos sobre la activación o represión de la transcripción están en relación con la movilización del nucleosoma sobre la hebra de ADN a nivel del sitio regulador.<sup>32,39</sup>

Los complejos dependientes de ATP conocidos hasta la actualidad que tienen efecto en la activación de la transcripción son SWI/SNF, ISWI, CHD, INO80 Y WINAC.<sup>40</sup>

### **2.5.3 Proteínas Cromodominio Helicasa DNA (CHD)**

Las proteínas CHD son una parte del gran grupo de remodeladores de la cromatina dependiente de ATP. Las proteínas CHD son nueve (CHD1-CHD9) y se clasifican en tres subfamilias en base a su secuencia de aminoácidos y dominios funcionales de proteínas. CHD7 es el único miembro de esta familia de proteínas y sus mutaciones se asocian al Síndrome de CHARGE.<sup>32,39</sup>

Muchos genes de remodelación de cromatina dependientes de ATP en los seres humanos demuestran haploinsuficiencia. Es un término que se emplea cuando el producto de un gen es la mitad del nivel normal, esto puede presentarse debido a un número de problemas, produciendo mutaciones en el gen, la más común siendo el que una de las dos copias del gen falte como producto de una deleción. En otros casos la mutación altera la estabilidad a nivel de ARN mensajero afectando la producción del mensaje de ese gen que codifica para la proteína en las células.<sup>16,32,41</sup>

Bergamn reportó que sólo una pequeña fracción de mutaciones en CHD7 son representadas por alteraciones en el número de copias del exón.<sup>24</sup>



En pacientes con Síndrome de CHARGE, se han verificado mutaciones heterocigotas sin sentido y de cambio de sentido, así como deleciones en el gen CHD7 y translocaciones en 8q12 en gemelos homocigotos, lo que indica que la insuficiencia haploide del gen causa la enfermedad. Bergamn reportó que sólo una pequeña fracción de mutaciones en CHD7 son representadas por alteraciones en el número de copias del exón.<sup>12,24,41-43</sup>

Un estudio hecho por Lalani y cols, muestra que el 73% de mutaciones en el gen CHD7 indica claramente haploinsuficiencia como mecanismo patógeno número uno en pacientes con Síndrome de CHARGE. Este mecanismo también es apoyado en estudios hechos en ratones por Bosman, Hurd y colaboradores. Los resultados de dichos estudios arrojaron que en ratones homocigotos, la mutación en CHD7 presentó pérdida de función y resultó en letalidad embrionaria; en tanto que en ratones heterocigotos las características fenotípicas son similares a las asociadas con el Síndrome de CHARGE.<sup>15,16,24,30</sup>

La mayoría de las personas afectadas presentan mutaciones de novo en el gen CHD7. Estas son mutaciones espontáneas frecuentes; sin embargo, determinados genes presentan frecuencias de mutación significativamente altas, porque se trata de genes grandes que ocupan cientos de kilobases, en los cuales es más probable un evento mutacional porque están localizados en regiones hipermutables o “puntos calientes” del genoma. La incidencia de mutaciones de novo es importante en patologías con una herencia dominante.<sup>16,30,32</sup> (Tabla VI).



**Tabla VI. Mutaciones en el gen CHD7 observadas en individuos con Síndrome de CHARGE.<sup>16</sup>**

Tipo de mutación	Frecuencia	De novo	Herencia	Disponibilidad Paterna
Sin sentido	28	20	0	8
Cambio de Sentido	19	13	0	6
ARNm	1	1	0	0
Deleción	7	5	1	1

Frecuencia de mutaciones de novo observadas en pacientes con Síndrome de CHARGE en el estudio de Lalani en Canadá en 2006.<sup>16</sup>

No se conoce a ciencia cierta el tipo de herencia del síndrome CHARGE, la mayoría de los casos reportados han sido esporádicos con mutaciones de novo; sin embargo se ha descrito un pequeño número de casos familiares con mutaciones de CHD7 transmitidos de padres a hijos reportados por Lalani, Delahaye, Jongmans, Vuorela, Wincent, Pauli y colaboradores. En estos casos, los padres generalmente tienen un fenotipo leve o son asintomáticos, mientras que sus hijos demuestran los defectos más graves, por lo que se ha propuesto una posible herencia autosómica dominante. Por su parte Tellier en 1996, realizó un estudio en el cual encontró un aumento significativo en la media de edad de los padres de 41 pacientes con  $(33,7 \pm 8$  años) en comparación con el control de la población  $(30,8 \pm 5$  años), lo que sugiere el posible papel de una mutación dominante o una anomalía cromosómica, en tanto la edad materna no fue significativa en pacientes ni controles.<sup>14,16,24</sup>

El riesgo de recurrencia para una pareja sana con un hijo afectado, es bajo. Se muestran mutaciones predominantemente de transmisión en algunas familias y la recurrencia comprobada de una mutación en múltiples hermanos afectados confirmó la posibilidad de mosaicismo germinal; en el cual el padre no manifestará la enfermedad pero transmitirá a su descendencia el alelo

mutado. Jongmans describió mosaïcismo germinal en una madre asintomática con dos hermanos afectados y Pauli describió mosaïcismo germinal en un padre asintomático de dos niños afectados. Johnson asoció mutaciones en CHD7 en gemelos monocigotos.<sup>12,15,17,24</sup>

#### 2.5.4 Localización de mutaciones

Las mutaciones fueron identificadas en todo el gen, aunque muchas mutaciones fueron identificadas en los exones que codifican el tercio medio de la proteína. No muestran algún dominio preferencial, ni puntos específicos, tampoco parecen agruparse de manera significativa aunque algunas mutaciones idénticas se encontraron en dos o tres individuos no relacionados.<sup>15-17,24</sup> (Fig.18).

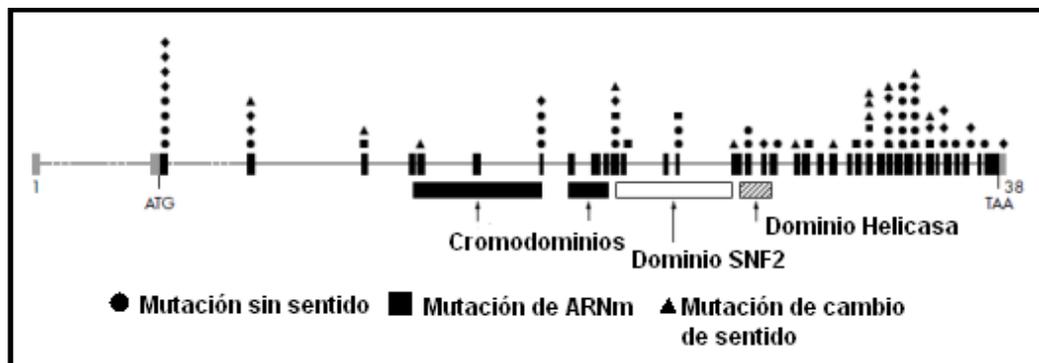


Fig.18. Distribución de mutaciones de CHD7 en 69 pacientes con Síndrome de CHARGE.<sup>17</sup>

#### 2.5.5 Gen semaforina 3E (SEMA3E)

Las semaforinas son proteínas que están involucradas en varios procesos celulares, incluyendo el direccionamiento del exón y migración celular. La SEMA3E controla la posición y el desarrollo de la vasculatura embrionaria. Se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 (7q21.1).<sup>44</sup>

Lalani y cols, propusieron en un subgrupo de pacientes con Síndrome de CHARGE, un mecanismo molecular con participación de SEMA3E, el cual



puede desempeñar un papel importante en la patogénesis de este síndrome.<sup>15</sup>

En su estudio se demuestra una translocación de novo junto a SEMA3E en un paciente y una mutación de cambio de sentido de novo de un aminoácido conservado en el mismo gen en niños no relacionados. Esta es la primera descripción de una mutación en un paciente con Síndrome de CHARGE. El fenotipo de los niños con estas mutaciones incluye coloboma del iris, atresia de coanas, malformaciones del oído, sordera profunda, tetralogía de Fallot, retraso del desarrollo y retardo del crecimiento.<sup>15,44</sup>

### **2.5.6 Otras causas**

La minoría (37%) de los pacientes con Síndrome de CHARGE, no tienen mutación en CHD7, por lo tanto su etiología es distinta. Varias explicaciones podrían ser propuestas para explicar al paciente sin mutación en CHD7: la heterogeneidad genética, mutaciones intrónicas, eliminación exónica (la secuencia se perdió), mutaciones 3 o 5 UTR (regiones no traducidas de cada gen).<sup>24</sup>

La exposición a agentes teratógenos pueden resultar en una fenocopia, las cuales han sido reportadas en pacientes expuestos en el útero a la talidomida, ácido retinoico, hidantoínas, alcohol o madre con diagnóstico de diabetes. Los informes son anecdóticos y podrían ser fortuitos.<sup>15</sup>

## **2.6 PATOGENIA**

Para ser considerada seriamente una teoría sobre la patogenia de una anomalía congénita múltiple, el síndrome debe cumplir tres criterios: (1) debe explicar todas las anomalías asociadas con el síndrome, (2) deberá explicar por qué ciertas anomalías no están asociadas con el síndrome; y (3) debe



predecir las anomalías que pudieran estar asociadas con el síndrome. La teoría debe tener confirmación molecular del mecanismo propuesto.<sup>45</sup>

Varias teorías sobre la patogénesis del Síndrome de CHARGE se han propuesto, pero ninguna de estas cumple con los tres criterios anteriormente expuestos. Se propone que el este es debido a alteraciones en el mesénquima que son necesarias para la formación adecuada de órganos y tejidos.<sup>45</sup>

Otras más incluyen: la exposición teratogénica; defectos intrauterinos durante el día 35-45 posterior a la concepción; alteración generalizada del mesodermo y trastornos del desarrollo de la cresta neural Van Meter y Weaver propusieron una combinación de estas últimas dos teorías; reportaron dos niños, de sexo opuesto, con una coincidencia significativa de síntomas del Síndrome de CHARGE, sugirieron que la deficiencia en la migración de las células de la cresta neural, la deficiencia de la formación del mesodermo o la interacción defectuosa entre las células de la cresta neural y el mesodermo puede explicar la patogénesis de estos defectos de blastogénesis.<sup>14,19,45</sup>

La teoría de la cresta neural es la más aceptada, dada la preponderancia de las anomalías craneofaciales vistas en el Síndrome de CHARGE. Sin embargo, no se sabe si la cresta neural está involucrada en las malformaciones en el desarrollo de las extremidades o en estructuras renales que se ven con frecuencia en este síndrome.<sup>29</sup>

Siebert y Wright, reportaron que la cresta neural juega un papel importante en varias malformaciones en el Síndrome de CHARGE. Existen interacciones anormales entre la cresta neural cefálica, el endodermo y ectodermo de los arcos faríngeos que se han implicado en el desarrollo de la facie



característica del síndrome. Existe una amplia evidencia embriológica que apoya el papel de las células de la cresta neural que muestran predominio de malformaciones.<sup>4,45</sup>

La patogenia del Síndrome de CHARGE está dada principalmente por la alteración en la migración de las crestas neurales del tronco, la cual se cree que es causada por una detención en la diferenciación embrionaria entre los días 35 y 45 de la embriogénesis.<sup>8</sup>

El gen de la proteína 7 de enlace Cromodominio Helicasa DNA (CHD7), se expresa primariamente en el neuroepitelio y mesénquima de las crestas neurales y más tarde en las raíces de ganglios dorsales, nervios craneales, tejidos nasales, auditivos, pituitarios y retina.<sup>12,16,17</sup>

Se produce un defecto de desarrollo con la participación de las estructuras de la línea media del cuerpo que afectan específicamente a las estructuras craneofaciales. Este defecto se atribuye a la detención en la diferenciación embriológica en el segundo mes de gestación, cuando los órganos afectados se encuentran en las etapas formativas (coanas en 35-38 días de gestación, ojo 5 semanas de gestación, tabique cardíaco 32-38 días de gestación, cóclea 36 días de gestación, oído externo 6 semanas de gestación). El mesodermo precordial es necesario para el desarrollo de la cara de y ejerce un papel inductivo en el posterior desarrollo del prosencéfalo y cerebro.<sup>12,16</sup>

Los mecanismos sugieren deficiencia en la migración de las células de la cresta neural cervical en los derivados de las bolsas y arcos faríngeos, deficiencia de formación de mesodermo y defectuosa interacción entre las células de la cresta neural y mesodermo, resultando en defectos de blastogénesis y por lo tanto del fenotipo típico. La función completa de CHD7 durante el desarrollo de embriológico sigue siendo incierta.<sup>16</sup>



## 2.7 DIAGNÓSTICO

El Síndrome de CHARGE es una patología de difícil diagnóstico, dada la rareza de la condición, la heterogeneidad de los síntomas y las diferencias existentes entre pacientes. No obstante, la adecuación de métodos para su diagnóstico puede facilitarlo mediante estudios objetivos.<sup>14</sup> Este síndrome abarca muchas disciplinas y como tal, puede ser diagnosticada por el pediatra, oftalmólogo, cardiólogo, urólogo, especialista en desarrollo, genetista, cirujano dentista y maxilofacial.<sup>27</sup>

Una vez que el diagnóstico del Síndrome de CHARGE se efectúe basado en algunos de los signos clínicos, es importante realizar pruebas genéticas específicas para el gen CHD7, así como investigar otros sistemas corporales que pueden estar involucrados, mediante métodos o pruebas objetivas.<sup>27</sup>

### 2.7.1 Métodos de diagnóstico

#### Genético

Cariotipo: Para confirmar la integridad de los cromosomas número 22, 14 y 9.<sup>12</sup>

Con esta herramienta diagnóstica se construyen imágenes para analizar la estructura y el número de cromosomas en las células de un individuo. Fue una de las primeras técnicas de diagnóstico. Un cariotipo ordinario consiste en una preparación de los cromosomas durante la metafase, clasificados por longitud, forma, ubicación de los centrómeros y otros rasgos distintivos; las anomalías de su estructura o una alteración de su número pueden detectarse comparando el cariotipo del individuo con un cariotipo estándar de la especie. Se puede realizar de forma prenatal para determinar si el feto padece una anomalía cromosómica (Biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis). Esto se realiza en casos de madres mayores de 35 años con



o sin alteraciones sugestivas de anomalías cromosómicas demostradas en la ecografía, entre las 14 y las 18 semanas de edad gestacional.<sup>46</sup>

### **Método de obtención del cariotipo**

El cariotipo se obtiene de cualquier tejido cuyas células sean susceptibles de división por ejemplo, sangre, piel, médula ósea y líquido amniótico. Los cromosomas humanos están en su forma más condensada y son fáciles de identificar cuando una célula se halla en la metafase de la mitosis, por tanto, no se puede esperar hasta que las células se dividan en el cuerpo, se cultivan y detienen la mitosis en la etapa de la metafase o se puede obtener directamente sin cultivar, en células con alto índice mitótico como sucede en los procesos hematológicos. Tras el cultivo celular se procede a tratarlas con colchicina para inhibir la formación del huso mitótico y detener a las células en metafase. El siguiente paso consiste en tratar a las células con una solución hipotónica para romper las membranas y permitir que los cromosomas se extiendan, se procede a una fijación cromosómica con fijador Carnoy (Metanol-Acético 3:1). Finalmente las células se extienden sobre un portaobjetos en condiciones que favorecen que los núcleos se lisen y sus cromosomas se peguen extendidos sobre la superficie. Para visualizar los cromosomas se procede a su tinción, siendo Giemsa uno de los colorantes más utilizados. En estas condiciones las metafases ya están listas para proceder a su fotografía o captura digital para la obtención del cariotipo.<sup>46,47</sup>

### **Hibridación fluorescente in situ (FISH)**

Para excluir delección 22q11. Las sondas de ARN o ADN marcadas con colorantes fluorescentes se utilizan para teñir específicamente microorganismos en el lugar o in situ. Esta técnica se denomina hibridación fluorescente in situ o FISH. En genética, la técnica FISH utiliza sondas de ADN que reconocen secuencias específicas de regiones cromosómicas. Un segmento de ADN marcado con colorante (sonda) se expone a cromosomas



desnaturalizados en metafase, profase o interfase. La sonda experimenta emparejamiento de bases complementarias (hibridación) sólo con la secuencia complementaria de ADN en una ubicación específica en uno de los cromosomas desnaturalizados. El tamaño de una sonda define el límite de resolución de esta técnica para identificar cambios cromosómicos. Al estar marcada la sonda con el colorante fluorescente, es posible visualizar la ubicación donde se hibrida con los cromosomas al microscopio con fluorescencia. El tamaño de una sonda define el límite de resolución de esta técnica para identificar cambios cromosómicos.<sup>12,48-50</sup>

La capacidad de FISH de sortear la necesidad de células en división es de gran valía cuando se requiere un diagnóstico rápido. Se ha empleado para la detección de anomalías cromosómicas: microdelecciones o translocaciones complejas no detectables por las técnicas habituales de cariotipo; para el análisis de amplificación génica y para el mapeo de genes de interés por su localización cromosómica.<sup>49</sup>

En una persona normal, una sonda se hibrida en dos lugares, en reflejo de la presencia de dos cromosomas homólogos en un núcleo celular somático. Si una sonda del segmento cromosómico en cuestión se hibrida sólo en unos de los cromosomas del paciente, probablemente éste tiene la deleción en la copia del cromosoma en el que la sonda no se hibrida.<sup>50</sup>

Las pruebas de mutación para el gen CHD7 con tecnologías moleculares e hibridación genómica son preferibles, ya que la detección de deleciones mediante FISH a veces falla.<sup>12,29,42</sup>



### **Bioquímico**

El Nitrógeno ureico en sangre, creatinina, electrólitos y calcio se deben medir para evaluar la función renal y excluir hipocalcemia. Si la hipocalcemia se encuentra, las células T deben ser evaluadas en busca de signos de la secuencia de DiGeorge.<sup>12</sup>

### **Hormonales**

Se deben realizar pruebas para evaluar el eje pituitario gonadal (debe ser evaluada en los primeros cuatro meses de vida o en la pubertad) en casos de hipogenitalismo, hormona luteinizante, liberación de las hormonas (LHRH), gonadotropina coriónica humana (HCG) y del crecimiento para excluir la deficiencia de ésta como causa de retraso en el crecimiento.<sup>12</sup>

### **Cardíacas**

El ecocardiograma debe llevarse a cabo para identificar y/o excluir defectos cardíacos congénitos, debe ser utilizado para detectar anomalías en el ritmo.<sup>12</sup>

### **Audición**

La audiometría y exámenes auditivos para documentar el tipo y la gravedad de la pérdida auditiva neurosensorial (a menudo la necesidad de repetir las diferentes pruebas audiológicas se pueden realizar conforme el paciente madura).<sup>12,15</sup>

### **Visión**

El análisis visual, el electroretinograma y exámenes funcionales de la vista deben llevarse a cabo para identificar y documentar la severidad de la pérdida visual.<sup>12</sup>



## Radiológicas

Los estudios esqueléticos deben llevarse a cabo para excluir las anomalías en el esqueleto, en particular las de la columna cervical y escoliosis que son más frecuentes.<sup>12,51</sup>

Las evaluaciones frecuentes en cuanto a problemas con la alimentación (dependiendo de la gravedad de dichos problemas, incluyendo estudios como combinaciones de bario, exploración de reflujo y monitoreo del pH, ésto debe llevarse a cabo con el gastroenterólogo pediátrico para diagnosticar la disfunción al tragar, alteración de la motilidad esofágica, el reflujo gastroesofágico grave y la aspiración traqueal.<sup>12</sup>

La tomografía computarizada de la cabeza y/o imágenes por resonancia magnética, incluyendo imágenes del hueso temporal, se deben realizar para excluir malformación cerebral y formación defectuosa de los huesecillos del oído medio, los canales semicirculares y la cóclea. La visualización radiológica detallada con requerimiento de cortes finos del tracto olfativo y de los nervios craneales es de gran utilidad.<sup>12</sup>

La ecografía abdominal y cistouretrografía miccional debe llevarse a cabo para excluir anomalías renales. Las pruebas radiológicas deben incluir un escáner DEXA para la osteoporosis.<sup>12</sup>

### 2.7.2 Diagnóstico prenatal

La mayoría de las anomalías asociadas con el Síndrome de CHARGE son difíciles de diagnosticar antes del parto, sin embargo muchas anomalías del desarrollo pueden ser detectadas por ecografía fetal, por medio de la cual se detectan defectos del oído externo, atresia de coanas y ausencia del canal semicircular, esta última característica es más constante. Existe un alto



índice de sospecha de polihidramnios el cual está presente en el 50% de los casos con la atresia de coanas y con fístula traqueoesofágica. Por otra parte, la mutación de CHD7 se descubre y se diagnóstica mediante un diagnóstico prenatal fiable el cual es posible con la biopsia de vellosidades coriónicas o amniocentesis.<sup>12,15</sup>

## **Ecografía**

La ecografía puede ser de utilidad en los casos en los que el riesgo genético es incierto, debido a la insuficiencia de datos de la historia clínica y de las pruebas analíticas que puedan indicar que un feto muestra claramente riesgo de un trastorno concreto. Hay varios trastornos aislados que pueden ser recurrentes en las familias y se considera que es útil para identificar problemas de herencia multifactorial, incluyendo malformaciones del tubo neural, como en el caso de este desorden. El equipo y las técnicas utilizadas por los especialistas permiten la detección de numerosas malformaciones mediante la ecografía convencional. Una vez que en la ecografía convencional se detecta una malformación o se sospecha su presencia, puede estar indicado un estudio cardiográfico detallado en tres o cuatro dimensiones; por otra parte, también se puede iniciar la consulta con la unidad genética para una evaluación más detallada.<sup>41</sup>

## **Ecocardiografía**

La ecocardiografía fetal se realiza para la evaluación detallada de embarazos con riesgo de cardiopatía congénita.<sup>41</sup> (Tabla VII).



**Tabla VII. Indicaciones para la ecocardiografía fetal.<sup>41</sup>**

**Indicaciones maternas (Porcentaje de riesgo de cardiopatías congénitas)**

Enfermedad Materna

Diabetes mellitus dependiente de insulina (3-5%)

Fenilcetonuria (15%)

Exposición a teratógenos

Talidomida (10% si la exposición tiene lugar entre los 20 y 36 días después de la fecundación)

Fenitoína (2-3%)

Alcohol (25% con síndrome alcohólico fetal)

Cardiopatía congénita materna (el 5-10% en la mayor parte de las lesiones)

Prueba triple marcador con alteraciones

**Indicaciones fetales**

Alteración en la ecografía fetal convencional

Arritmias

Alteraciones cromosómicas

Engrosamiento nucal

Hidropesía fetal no inmunitaria

**Indicaciones familiares**

Síndromes mendelianos (p.ej; esclerosis tuberosa, Síndrome de Noonan, Síndrome Velocardiofacial, Síndrome de Holt-Oram, Síndrome de Williams)

Cardiopatía congénita en los progenitores (2-5%)

Antecedentes de un hijo afectado (2-4%, un porcentaje mayor en ciertas lesiones)

**Citogenética**

La amniocentesis y la biopsia de vellosidades coriónicas (BVC), pueden aportar células fetales para la determinación del cariotipo y para los análisis bioquímicos o del ADN. La preparación y el análisis de los cromosomas a partir de células del líquido amniótico o de vellosidades coriónicas en cultivo requieren de 7 a 10 días, aunque las vellosidades coriónicas también se pueden utilizar para la determinación del cariotipo tras un periodo de incubación.<sup>1</sup>



## **Amniocentesis**

Es un procedimiento que consiste en la introducción de una aguja en el amnios con extracción de una muestra del líquido amniótico por vía transabdominal mediante una jeringa. El líquido amniótico contiene células de origen fetal que se pueden mantener en cultivo para la realización de pruebas diagnósticas. Se lleva a cabo de manera ambulatoria en las semanas 15 y 16 del embarazo.<sup>1,41,52</sup>

## **Biopsia de Vellosidades Coriónicas (BVC)**

La biopsia de vellosidades coriónicas es obtenida insertando una aguja guiada por medio de ecografía, a través de las paredes abdominal y uterina de la madre en la cavidad uterina. Se realiza transcervicalmente usando una guía de ultrasonidos. La biopsia se utiliza para detectar anomalías cromosómicas, errores de metabolismo anteriores al nacimiento y desordenes ligados al cromosoma X. Se puede realizar precozmente en la novena semana de gestación. La tasa de pérdida fetal es de 1% aproximadamente.<sup>1,41,52</sup>

En la mayor parte de los laboratorios se realizan ambas técnicas; sin embargo, cuando sólo se efectúa una de ellas, la técnica de elección en el momento presente es el cultivo a largo plazo de las vellosidades coriónicas.<sup>41</sup>

La ventaja principal de la biopsia de vellosidades coriónicas con la amniocentesis es el hecho que la primera es menos invasiva y ofrece sus resultados en una etapa temprana del embarazo, lo que reduce el periodo de incertidumbre y facilita la interrupción voluntaria del embarazo durante el primer trimestre, si así lo deciden los padres.<sup>41</sup>



### 2.7.3 Criterios de diagnóstico

Con el incremento de experiencias en pacientes con Síndrome de CHARGE, ha quedado claro que la definición propuesta originalmente por Pagon y cols, necesita un mayor refinamiento.<sup>12</sup>

Originalmente, para obtener un diagnóstico completo, eran necesarios tener presentes cuatro de seis signos o bien la atresia de coanas o coloboma.<sup>12,15,25</sup>

En 1998, un grupo de genetistas y pediatras redefinieron los criterios mayores y menores del síndrome. Entre los más importantes, Verloes y Blake propusieron varias características clínicas para el diagnóstico preciso de la entidad, que constan de cuatro características principales: atresia de coanas, coloboma, anomalías de oído y anomalías de los nervios craneales denominándolo 4C, incluyendo a su vez anomalías en el tronco cerebral y malformaciones viscerales.<sup>12,15,25</sup>

Verloes propuso renovar los criterios clínicos, centrándose en el coloboma, atresia de coanas, anomalías en canales semicirculares como una triada y dar una definición formal de signos parciales y atípicos presentes en el síndrome.<sup>15,17</sup>

Por otro lado, Pagon propuso una simple regla de diagnóstico incluyendo 4 de 7 criterios y declaró que el coloboma y la atresia de coanas eran obligatorios; un concepto que desde el principio vincula el reconocimiento fenotípico como mecanismo etiopatogénico.<sup>15,17</sup> (Tabla VIII y IX).



**Tabla VIII. CRITERIOS MAYORES.<sup>15,17</sup>**

CRITERIOS	AUTORES			
	Pagon	Blake	Verloes	Hefner
Coloboma	X	X	X	X
Atresia de coanas	X	X	X	X
Anomalías en oído interno y externo		X	X	X
Disfunción de nervios craneales		X		X



**Tabla IX. CRITERIOS MENORES.**<sup>15,17</sup>

CRITERIOS	AUTORES			
	Pagon	Blake	Verloes	Hefner
Defectos congénitos del corazón	X	X	X	X
Hipoplasia genital		X	X	X
Retraso en el desarrollo (Retraso mental)		X	X	X
Deficiencia en el crecimiento		X	X	X
Fístula traqueoesofágica		X		X
Facie característica		X	X	X
Labio y paladar hendido		X		X
Malformaciones de oreja			X	X
Malformaciones de extremidades				X
<b>Número de criterios para proponer el diagnóstico del Síndrome de CHARGE</b>	4 de 6 incluyen 1 mayor	3 ó 4 mayores y 3 menores	<b>CHARGE típico</b> 2 ó 3 mayores y 2 menores <b>CHARGE parcial</b> 2 mayores y 1 menor <b>CHARGE atípico</b> 2 mayores y ninguno menor 1 mayor y 2 menores	3 ó 4 mayores y 3 menores



Davenport describió anomalías faciales: cara cuadrada, nariz apretada y columbela prominente. Oley añadió tres anomalías más: hipogonadismo central, malformaciones renales y parálisis facial. Dhooge y Tellier hicieron hincapié en la importancia de las anomalías en el oído interno; este último revisó 47 pacientes con el síndrome y señaló la participación del tronco cerebral, alta frecuencia de defectos en los pares craneales y malformaciones en el oído interno.<sup>15,25</sup>

### **Criterios de diagnóstico de Blake**

Blake propuso una definición renovada basada en once criterios, el diagnóstico del síndrome es posible en presencia de cuatro criterios principales, estos son coloboma, atresia de coanas, anomalías de orejas y disfunción del nervio craneal. Los criterios menores considerados son hipoplasia genital, retraso del desarrollo y crecimiento, enfermedades cardiovasculares, malformación traqueoesofágica, hendidura orofacial y facie distintiva. Además, indicaron hallazgos ocasionales como anomalías de columna vertebral, renales, digitales y en el cuello.<sup>25,28</sup> (Tabla X).

Las personas con las cuatro características principales (el clásico 4C: atresia de coanas, coloboma, anomalías de oído y las anomalías de los nervios craneales) o tres mayores y tres características menores es muy probable que presenten Síndrome de CHARGE.<sup>12,21</sup>

En algunos pacientes, la presencia de labio y paladar hendido puede sustituir a la atresia de coanas, ya que los dos defectos no se presentan juntos, debido a que en el paladar hendido, las coanas se encuentran abiertas. Algunas de las características del síndrome son difíciles de detectar en el período neonatal, por lo tanto, el diagnóstico debe ser considerado en cualquier paciente con uno o dos criterios mayores y varias características de menor importancia.<sup>12</sup>



Los criterios principales son hallazgos que ocurren comúnmente en el Síndrome de CHARGE, pero son relativamente raras en otras condiciones. Los criterios secundarios son menos frecuentes o específicos en el síndrome.<sup>12</sup>

Se debe considerar un diagnóstico de Síndrome de CHARGE, en un recién nacido con uno de los signos principales en combinación con cualquier otro defecto significativo al nacimiento.<sup>12</sup>

### **Criterios de diagnóstico de Verloes**

Una definición actualizada del síndrome de CHARGE debe reforzar el peso de los defectos embriológicos específicos y evitar en lo posible inclusión de anomalías inespecíficas o secundarias.<sup>25</sup>

Se proponen ocho características principales, tres grandes: coloboma, atresia de coanas y anomalías en canales semicirculares y cinco menores: anomalías romboencefálica (incluyendo tallo cerebral, anomalías en nervios craneales III y XII y sordera neurosensorial) disfunción hipotálamo-hipofisario (defectos de hormona del crecimiento y gonadotropina), malformación de oído (externo e interno), malformaciones del mediastino (corazón y esófago), y retraso mental. Los ocho elementos clínicos se agrupan en criterios mayores y menores.<sup>15,25</sup>

Los tres criterios principales sugeridos son malformaciones craneales: placoda ótica, vesícula óptica, y estructuras craneales mediales, estas son independientes de criterios funcionales como parálisis facial o discapacidad mental.<sup>25,53</sup>



**Tabla X. Criterios de diagnóstico de Blake.<sup>12</sup>**

<b>Signos</b>	<b>Criterios mayores</b>	<b>Afectaciones</b>
<b>Defectos oculares</b>	Coloboma	Iris, retina, coroides, disco.
	Microftalmia	
<b>Atresia de coanas</b>	Atresia de coanas o paladar hendido	Unilateral/Bilateral Ósea/Membranosa
<b>Estenosis</b>		
<b>Anomalías de nervios craneales</b>	Disfunción de nervios craneales	Anomalías tracto olfatorio Parálisis facial (unilateral/bilateral) Sordera neurosensorial Problemas para deglutir
	Oído externo	Oreja en forma de copa
<b>Anomalías en Oído</b>	Oído medio	Malformaciones en huesecillos Sordera
	Oído interno	Defectos en canal semicircular y cóclea
<b>Criterios menores</b>		
<b>Malformaciones cardiovasculares</b>		Tetralogía de Fallot Defectos en el canal Atrioventricular Anomalías en el arco aórtico
<b>Hipoplasia de genitales</b>	Hombre	Micropene Criptorquidia
	Mujeres	Hipoplasia de labios vaginales
<b>Labio y paladar hendido</b>		Hendidura orofacial
<b>Fístula traquesofágica</b>		
<b>Deficiencia en el crecimiento</b>	Deficiencia de hormona del crecimiento GH	Estatura baja
<b>Retraso en el desarrollo</b>	Deficiencias en el desarrollo	Retraso en el lenguaje Retraso mental
<b>Ocasionales</b>		
<b>Anomalías renales</b>	Sistema dúplex, reflujo vesicoureteral	Falla renal
<b>Anomalías espinales</b>	Escoliosis, osteoporosis	Escoliosis



Los cinco criterios menores son seleccionados como un intento por definir el Síndrome de CHARGE por alteraciones primarias, que no se superponen con características secundarias. Estos cinco criterios apuntan a zonas topográficamente diferentes. La mayoría de las características clínicas propuestas por Blake y cols. (1998) están presentes de alguna manera en esta propuesta.<sup>15,25</sup>

1. Anomalías Romboencefálicas (Tallo cerebral; disfunciones en el nervio craneal VII y XII). Este criterio permite considerar la parálisis facial, dificultad para tragar y sordera neurosensorial (incluida la sordera en relación con desarrollo anormal del órgano de Corti).<sup>15,25</sup>

2. Disfunción hipofisaria o hipotalámica. Esta abarca las deficiencias de hormona de crecimiento y gonadotropina, las cuales reemplazan en una gran medida el criterio antiguo de Pagon, G. (Genital hipoplasia) y R. (Retarded in Growth and development). Ahora, el retraso en el crecimiento sólo se toma en cuenta si se presenta deficiencia de hormona del crecimiento. Las anomalías genitales se consideran cuando se demuestran perturbaciones endócrinas.<sup>15,25</sup>

3. Anomalías de oído. Este punto está fijado para las anomalías de los derivados branquiales: típico, pequeño, sencillo, en forma de copa, pabellón cortado de la oreja, y malformaciones de los huesecillos y ventanas (que conduce a la sordera conductiva). Las malformaciones del oído interno son excluidas.<sup>15,25</sup>

4. Malformaciones del mediastino (defecto en el corazón y la atresia esofágica). Son defectos blastogénicos relativamente inespecíficos, pero son las malformaciones más comunes en pacientes con los tres criterios



principales y no pueden ser reemplazados por un defecto más importante.<sup>15,25</sup>

5. Funcionamiento superior del Sistema Nervioso Central. El retraso mental es el criterio con menos desarrollo. Sin embargo, es la única manera de tener en cuenta anomalías del prosencéfalo, que son comúnmente observados en el síndrome, pero poco se explica en una base anatómica o histológica.<sup>15,25</sup>

### **Criterios de diagnóstico de Hefner y cols. (Fundación CHARGE)**

El diagnóstico de síndrome de CHARGE se debe considerar en cualquier recién nacido con coloboma, atresia de coanas, parálisis facial asimétrica, malformaciones de oídos en combinación con otras anomalías congénitas específicas.<sup>27</sup>

## **2.8 CUADRO CLÍNICO**

Más de 400 pacientes han sido reportados en la literatura a nivel internacional, presentándose en ellos gran variedad de manifestaciones clínicas. Alrededor de tres cuartas partes de los pacientes tenían una o más de las siguientes alteraciones: coloboma, malformaciones del corazón y retraso en el desarrollo; el 62% de los individuos presentan hipoplasia genital y anomalías urogenitales; 38% con atresia de coanas y parálisis del nervio facial. Se han encontrado otros hallazgos clínicos como anomalías del hueso temporal en el 98%, malformaciones del oído externo en 91% y pérdida de la audición en 89%. Menos comunes son el labio y paladar hendido con 33% y fístula traqueo-esofágica con 19%.<sup>15,24</sup>

### 2.8.1 Defectos oculares

Las malformaciones oculares han sido reportadas en el 80% de los pacientes con Síndrome de CHARGE. Las anomalías del ojo van desde coloboma de iris, sin deterioros visuales o con visión disminuida hasta microftalmos y anoftalmos.<sup>12</sup>

#### Coloboma

Los colobomas son más comunes en mutaciones positivas de CHD7 (75%), que en mutaciones negativas (65%).<sup>27</sup>

Esta característica se encuentra presente en el 75-90% de los pacientes. Es una especie de orificio, como un ojal, a menudo de tamaño pequeño. Puede ser unilateral o bilateral. Un número mínimo de casos afecta sólo el iris llamado coloboma uveal en forma de cerradura y ojo de gato que incluye al 20% de los pacientes, en otros puede extenderse hasta invadir la retina, la coroides, la mácula o el disco óptico. Cuando el iris está involucrado, el coloboma sólo será visible en el fondo del ojo.<sup>12,15,17,24,27,54</sup> (Figs.19-21).



Fig.19. Coloboma del iris bilateral en paciente con Síndrome de CHARGE.<sup>55</sup>

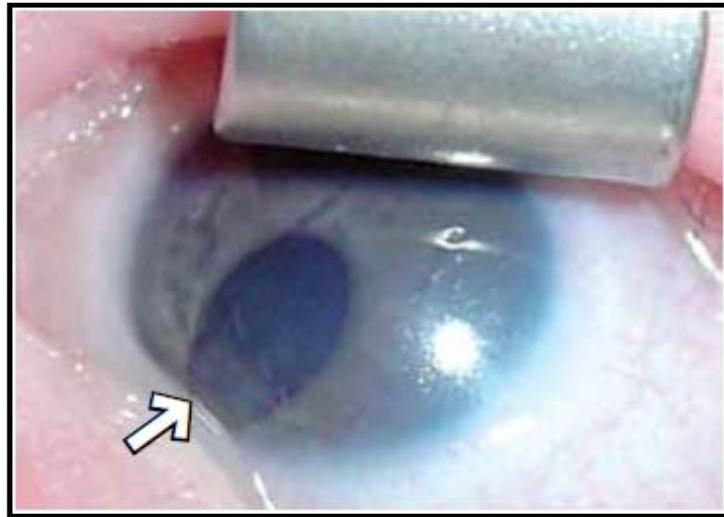


Fig.20. Coloboma de iris en la parte inferior del ojo.<sup>54</sup>

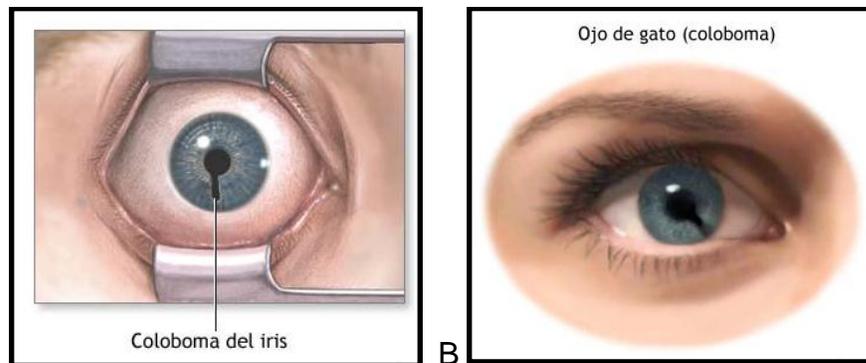


Fig.21. A.Coloboma uveal en forma de cerradura. B. Coloboma uveal en forma de ojo de gato.<sup>56</sup>

Los colobomas típicos producen defectos en el campo del cuadrante superior y se asocia a menudo con errores refractivos significativos, astigmatismo, nistagmo y anisometropía la cual está presente en el 21% de pacientes, microcórnea y agudeza visual reducida.<sup>17,24,26,57-59</sup>

Otras anomalías oculares implican coloboma del párpado, atresia del lagrimal, microftalmos, anoftalmos, hipoplasia del nervio óptico, miopía, estrabismo, así como anquiblefaron según los reportes de Russell, Tellier y cols.<sup>15,-17,24,57,58,60</sup>

La mayoría de los pacientes con el Síndrome de CHARGE han conservado la visión.<sup>24</sup>

### 2.8.2 Atresia de coanas

Lo presentan los pacientes con mutaciones positivas y negativas en CHD7, está presente en 65% de los casos.<sup>24</sup>

Es un estrechamiento o una obstrucción de las vías entre las fosas nasales y la nasofaringe. La atresia de coanas puede ser ósea o membranosa, bilateral o unilateral la cual puede ser muy difícil de detectar; cuando la atresia es unilateral rara vez causa dificultad respiratoria y lo que se evidencia con más frecuencia es una rinorrea unilateral persistente, estos pacientes no requieren de corrección quirúrgica inmediata; por el contrario, la presentación bilateral constituye una urgencia vital al nacimiento, que está dada por la obstrucción completa de la vía aérea superior. La atresia de coanas unilateral o bilateral posterior, es común observarla, si se presenta polihidramnios en el embarazo.<sup>12,15,27,54,61</sup> (Fig.22).

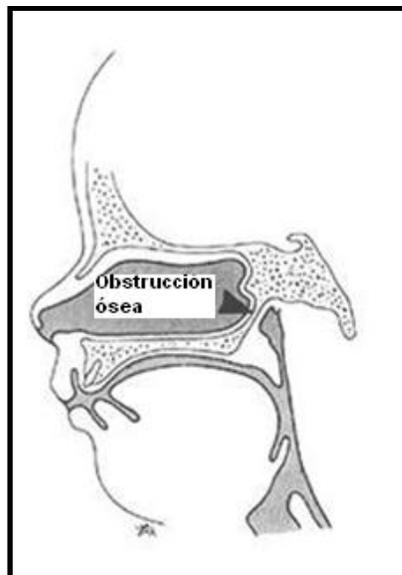


Fig.22. Atresia de coanas ósea.<sup>62</sup>



Blake reportó asociación de atresia de coanas posterior bilateral (BPCA) con aumento de la mortalidad neonatal, especialmente si se asocia con malformaciones cardíacas y atresia traqueoesofágica (TE), la cual se presenta aproximadamente en 19% de los pacientes, la cual es una conexión anormal entre la tráquea y el esófago que conduce a dificultades en la alimentación y la aspiración de los bebés que suele ser corregida quirúrgicamente. Sin embargo, Issekutz y cols, en su estudio sugieren que un individuo en Canadá presentó características más graves a las reportadas por Blake y sobrevivió.<sup>15,24</sup>

La presencia de insuficiencia respiratoria durante el período neonatal que presentan aproximadamente la mitad de los casos, son producidos en mayor número por atresia de coanas y en menor número por un defecto congénito del corazón.<sup>16,17,24,57,60</sup>

La incidencia de atresia de coanas varía en función de la incidencia de la fisura de labio y paladar, ya que las coanas suelen ser normales cuando la hendidura está presente. Se puede presentar labio y paladar hendido juntos en aproximadamente 36% de pacientes, los cuales también se pueden presentar aisladamente.<sup>15,17,24,57</sup>

Otras anomalías reportadas con menor incidencia son la traqueomalacia, parálisis de las cuerdas vocales, reflujo gastroesofágico, hernia diafragmática y estenosis anal. Algunas infecciones crónicas del oído medio y la sordera pueden ser las complicaciones asociadas a la atresia de coanas.<sup>12,15,17,27</sup>

### **2.8.3 Defectos Cardíacos**

Se presentan una amplia variedad de defectos en el corazón de naturaleza variable. Lalani y cols, encontraron que los pacientes con mutación positiva y negativa de CHD7 (77% y 72%) respectivamente, tienen las mismas probabilidades de tener malformaciones congénitas del corazón.<sup>12,24,54</sup>

El defecto más común es la tetralogía de Fallot, presentándose en el 33% de los pacientes.<sup>12,54</sup> Se caracteriza por defectos del tabique ventricular (comunicación interventricular), estenosis pulmonar, hipertrofia ventricular derecha y superposición de la aorta (aorta cabalgante o aorta a caballo).<sup>16,17,24,26,63,64</sup> (Fig.23).

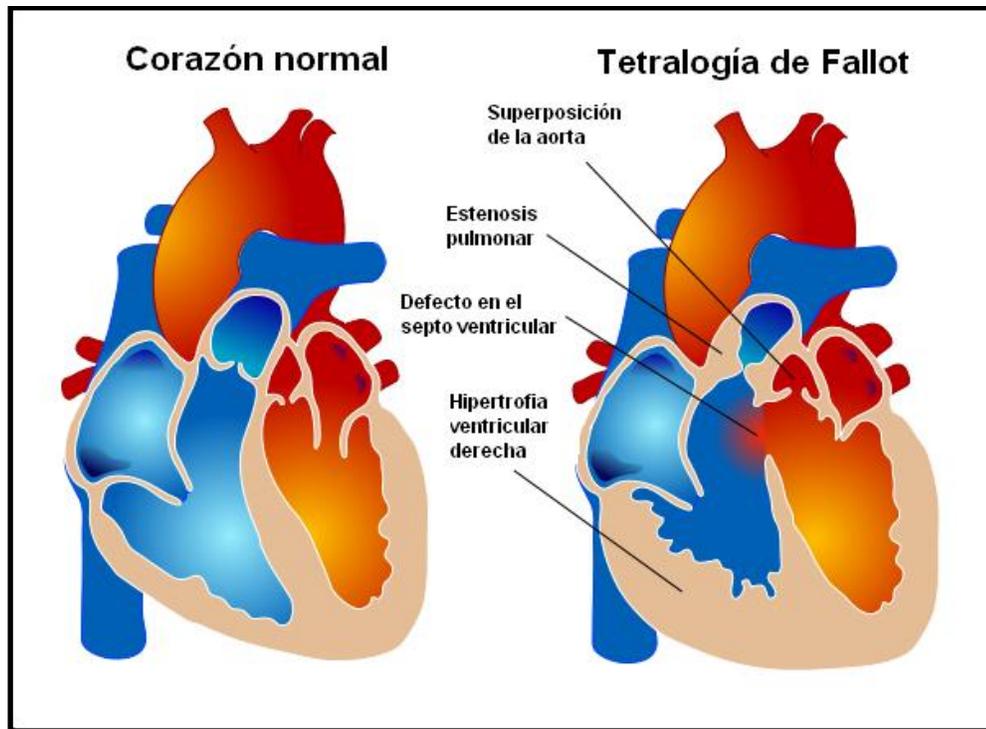


Fig.23. Tetralogía de Fallot (cuatro afectaciones cardiacas).<sup>65</sup>

Se han reportado otras anomalías como la persistencia del conducto arterioso (PDA), los defectos del tabique auricular (ASD) y los solitarios del tabique, en varias combinaciones. Jongmans, Van de Laar y cols, reportaron doble salida del ventrículo derecho y corazón izquierdo hipoplásico, hendidura de la válvula mitral, hipoplasia ventricular derecha, agenesia de la válvula pulmonar y anillos vasculares.<sup>12,16,17,24,26,57,58,63,64,</sup> (Fig. 24 y 25).

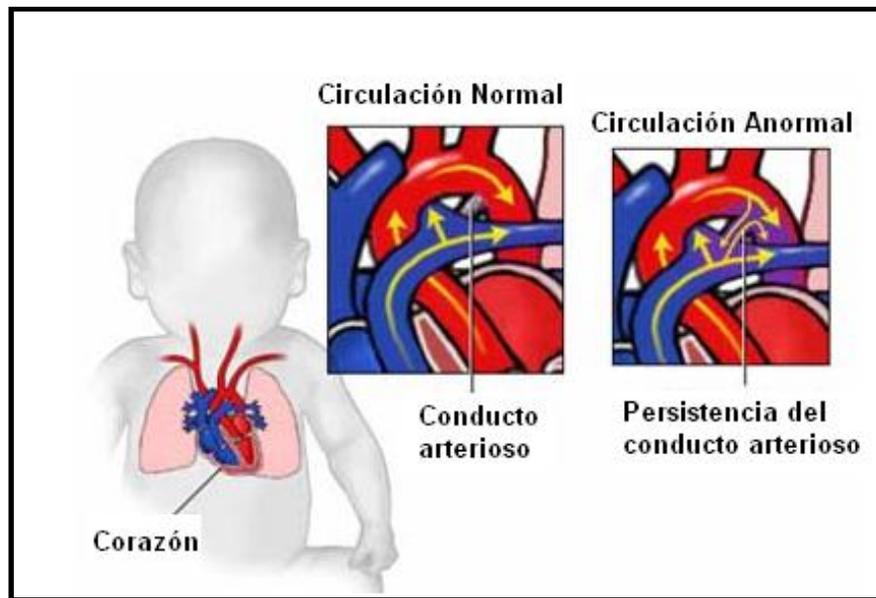


Fig.24. Persistencia del conducto arterioso.<sup>66</sup>

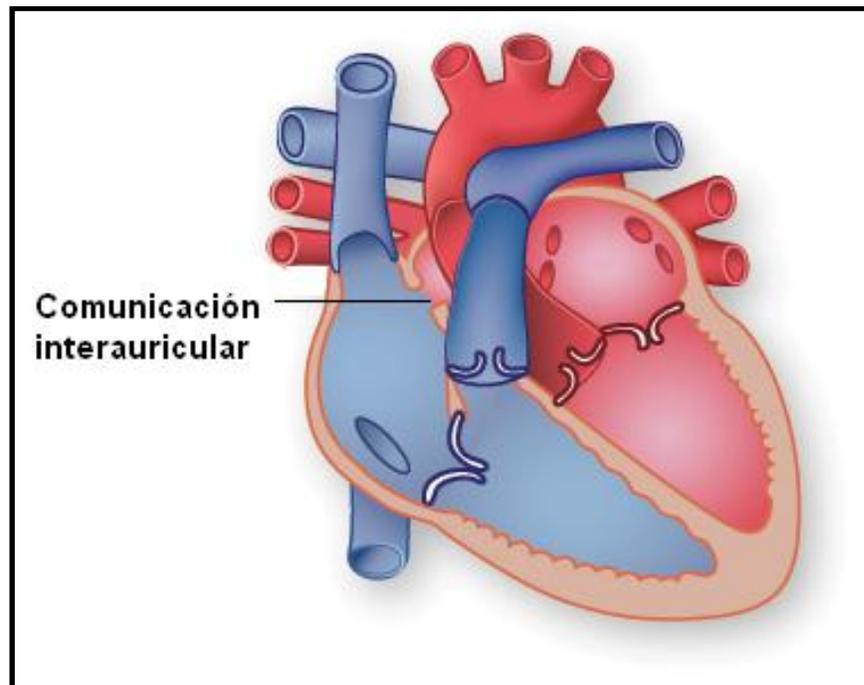


Fig.25. Defectos con el tabique auricular.<sup>67</sup>

#### 2.8.4 Retraso en el desarrollo y crecimiento

El retraso en el desarrollo y crecimiento raramente es un problema principal en el Síndrome de CHARGE. Se reportó que estos son más comunes en pacientes con mutación negativa (94%) que con mutación positiva (72%).<sup>15,24</sup>

Al nacer, los niños suelen tener el peso y la longitud normal, el retraso en el crecimiento y desarrollo es cada vez más obvio conforme el niño madura.<sup>12,15</sup>

Los defectos asociados con el Síndrome de CHARGE son resultado de la disfunción hipotálmica-hipofisaria, que causa deficiencias en las hormonas hipofisarias como la hormona del crecimiento (9% de los pacientes) y la hormona estimulante de la tiroides.<sup>12,15-17,24,57</sup> (Fig.26).



Fig.26. Paciente con Síndrome de CHARGE de 10 años de edad con estatura baja.<sup>24</sup>

Los factores que contribuyen a los retrasos de crecimiento postnatal incluyen mala alimentación, dificultades para tragar, reflujo, disfunción olfatoria y disfunciones cardíacas. Sin embargo, la influencia de los problemas de alimentación en el crecimiento en la infancia no se deben subestimar, la intervención temprana y continua por dificultades en la alimentación es de vital importancia; la alimentación con sólidos, alimentos grandes y el riesgo de aspiración existe.<sup>12,15,24</sup>

Además, debido a las numerosas complicaciones médicas, los pacientes pueden ser hospitalizados para cirugía, esto puede contribuir al retraso en el crecimiento.<sup>24</sup> Cuando la desaceleración del crecimiento se debe a problemas cardíacos y respiratorios, es posible alcanzar el crecimiento y la altura normal.<sup>12</sup>

La población de pacientes adultos está en riesgo de obesidad. El crecimiento en altura puede ocurrir hasta entrados los 20 años de edad. A consecuencia de la mala nutrición y la insuficiencia de secreción de esteroides, la osteoporosis aparece frecuentemente en pacientes adultos.<sup>15</sup> (Fig.27).

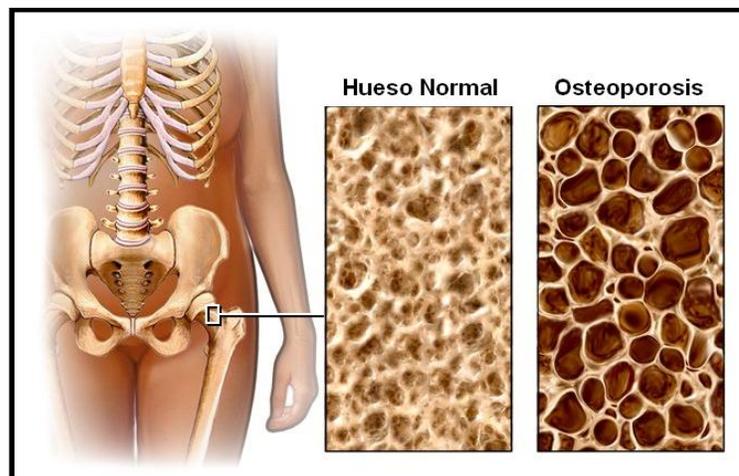


Fig.27. Comparación entre el hueso normal y el hueso con osteoporosis.<sup>68</sup>



### 2.8.5 Anomalías genitourinarias

Las anomalías genitales se observan en el 50-70% de los casos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de anormalidades urogenitales en la mutación positiva (61%) frente a los individuos con mutaciones negativas (69%). El subdesarrollo de los genitales externos es común encontrarlos en hombres (80-90%), pero es más difícil de reconocer en las mujeres (15-25%), según el estudio de Issekutz, en 2001 en provincias de Canadá.<sup>12,15,24</sup> (Tabla XI).

Tabla. XI Prevalencia de anomalías genitourinarias presentadas en pacientes con Síndrome de CHARGE.<sup>69</sup>

	No. Pacientes/Total No. (%)		No. de pacientes No. examinado (%)
	Masculino	Femenino	
<b>Serie de estudio</b>			
Anomalías genitourinarias	14/16 (88)	8/16 (50)	22/32 (69)
Anomalías genitales	14/16 (88)	4/16 (25)	18/32 (56)
Anomalías urinarias	6/16 (38)	5/16 (31)	11/32 (34)
<b>Revisión de la literatura</b>			
Anomalías genitourinarias	128/153 (84)	30/118 (25)	157/271 (58)
Anomalías genitales	125/153 (82)	19/118 (16)	144/271 (53)
Anomalías urinarias	20/53 (13)	13/118 (11)	45/271 (17)

La hipoplasia de genitales externos es la anomalía más frecuente observada en 61% de pacientes. El 80% de los niños tienen micropene y/o criptorquidia, agenesia o curvatura de pene, hipospadia, escroto bífido, el 35% de mujeres hipoplasia del útero, clítoris y labios mayores, atresia de cuello uterino y vagina.<sup>15,24,69</sup> (Fig.28).

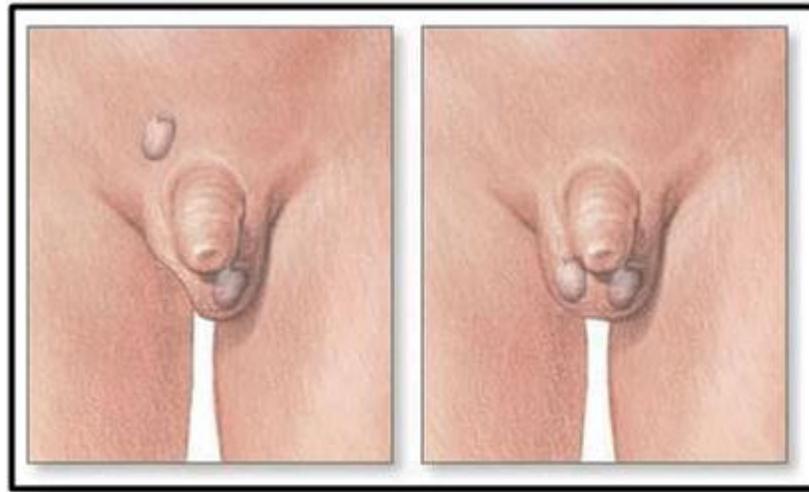


Fig.28. Comparación de criptorquidia y genitales normales.<sup>70</sup>

Las anomalías en el eje gonadotrófico, incluidas las deficiencias de la hormona luteinizante (HL), hormona folículo-estimulante (HFE), testosterona y estradiol, son frecuentes en el síndrome y contribuyen al retraso de la pubertad y deficiente desarrollo urogenital.<sup>17,71</sup> Jongmans reportó deficiencia de gonadotropinas (HL y HFE) en el 81% de los varones y en el 93% de mujeres.<sup>24</sup>

Las anomalías de las vías urinarias pueden estar presentes en el 10 a 40%, se reportan ectopia renal, riñones en herradura, anomalías del uréter inespecíficas, pueden ser asintomáticas o diagnosticadas más allá de la infancia debido a infecciones, riñón único, hidronefrosis e hipoplasia renal.<sup>15</sup> (Figs.29 y 30).

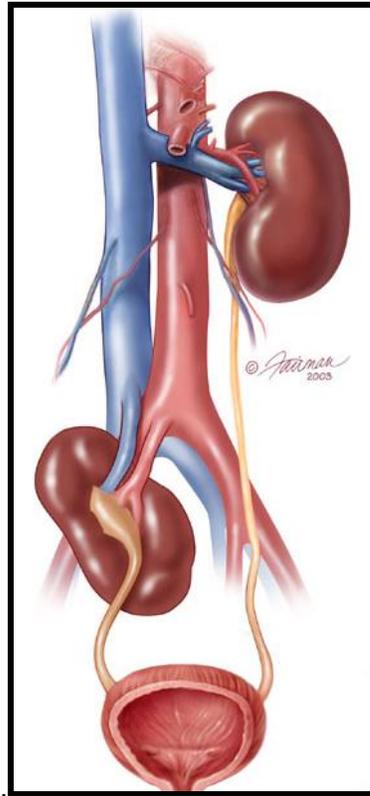


Fig.29. Riñón ectópico.<sup>72</sup>

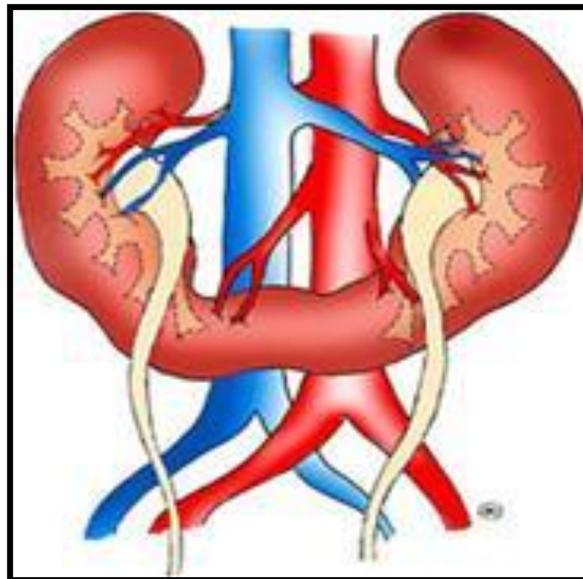


Fig.30. Riñones en forma de herradura.<sup>73</sup>



## 2.8.6 Anomalías auditivas y de la oreja

Se presentan alrededor de 95 a 100%, los tres segmentos de la oreja se ven afectados. Las anomalías del oído se dividen en tres tipos diferentes, con base en los reportes de 25 estudios y comprenden: la sordera, malformaciones del oído interno incluyendo displasia del canal semicircular y anomalías del oído externo.<sup>15,24</sup>

La pérdida de audición varía de leve a severa y es igualmente común entre pacientes con mutación positiva en CHD7 (89%) y mutación negativa (86%). Puede ser debido a las anomalías estructurales del oído interno, a deficiencias de función en el par craneal VIII o a ambos.<sup>24</sup>

La prevalencia de anomalías del oído interno puede ser superior al 90%, éstas son más comunes en individuos con mutación positiva (98%) comparada con mutación negativa (75%). Incluyen disminución del número de vueltas a la cóclea (Displasia de Mondini), yunque hipoplásico y la más constante agenesia o hipoplasia del canal semicircular y coclear, causando deficiencias de la función vestibular, que provoca trastornos del equilibrio y arreflexia vestibular.<sup>12,15-17,24,58,74</sup>

Del oído medio las afectaciones son la ausencia del músculo del estribo, de la ventana oval, el yunque, hipoplasia del estribo, a menudo se presenta otitis serosa crónica y puede contribuir a provocar hipoacusia.<sup>15</sup>

Son detectados mediante tomografía computarizada del hueso temporal, resonancia magnética o radiografía del cráneo. Estos exámenes radiológicos son clásicos para contribuir en el diagnóstico de un caso sospechoso de Síndrome de CHARGE.<sup>12,24</sup>

Las malformaciones en el oído externo son igualmente comunes en pacientes con mutación positiva (91%) y negativa (90%).<sup>24</sup> La falta de cartílago en el oído externo con deficiente inervación de los músculos del oído producen una oreja prominente en forma de copa, pabellón auricular en forma de concha con hipoplasia o ausencia del lóbulo, de implantación baja, en antroversión, ancha pero con altura vertical reducida, con alteraciones llamativas en los pliegues, puede tener forma triangular, estar despegadas o caídas.<sup>12,15,17,24,27,54,57,75</sup> (Figs.31 y 32).

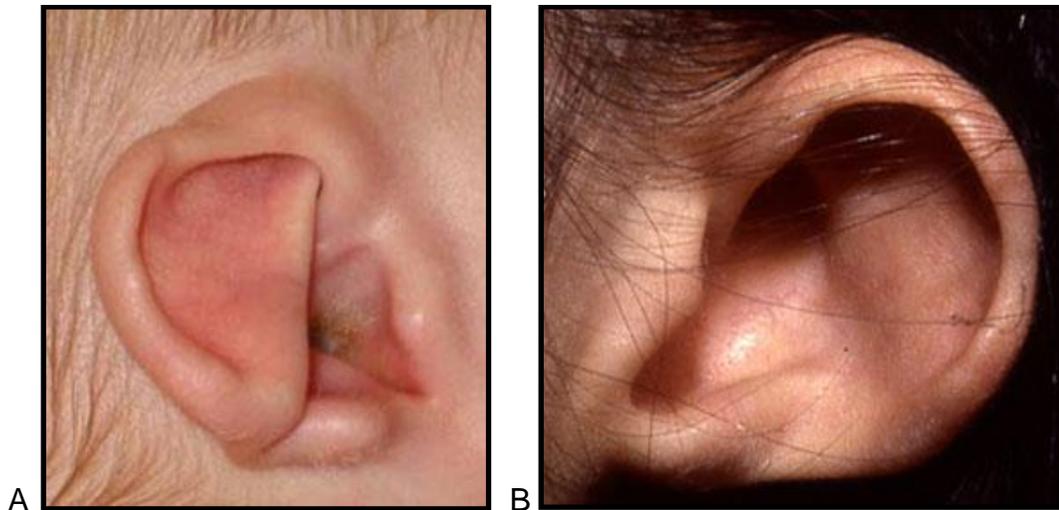




Fig.32. Pabellón auricular dismórfico.<sup>54</sup>

### 2.8.7 Alteraciones inmunológicas

Los problemas inmunológicos son una característica poco frecuente y aún no ha recibido mucha atención.<sup>74</sup> Algunos pacientes reportados presentan déficit inmunológico con aplasia o hipoplasia de timo, (presentado en el Síndrome DiGeorge) linfopenia de células T y deficiencia de la subclase IgG2.<sup>60,74</sup> Gennery y cols, han informado presencia de inmunodeficiencia combinada severa.<sup>15,24</sup>

La aplasia o hipoplasia del timo se suele asociar con la producción de células T y es probable que sea la base de inmunodeficiencia humana en el Síndrome de CHARGE. En una serie reciente de fetos sometidos a interrupción del embarazo con diagnóstico prenatal de malformaciones presentes en esta enfermedad, siete presentaron hipoplasia o aplasia del timo.<sup>12</sup>

La manifestación de inmunodeficiencia va de leve a severa con deficiencia de células T, aunque su espectro también incluye aislados de inmunodeficiencia humoral. Los pacientes con un número funcionalmente

bajo de células T pueden presentar infecciones respiratorias recurrentes, infecciones oportunistas y hongos. Así como escasa o nula respuesta de linfocitos T a mitógenos tienen un fenotipo SCID, que a menudo sigue un curso letal.<sup>25</sup>

### 2.8.8 Anomalías esqueléticas / defectos en la columna y extremidades

Las anomalías de las extremidades, generalmente se presentan en el 37% de los individuos con Síndrome de CHARGE. La escoliosis se manifiesta en niños con frecuencia e incluye anomalías de las vértebras.<sup>15,17,24</sup> (Fig.33).

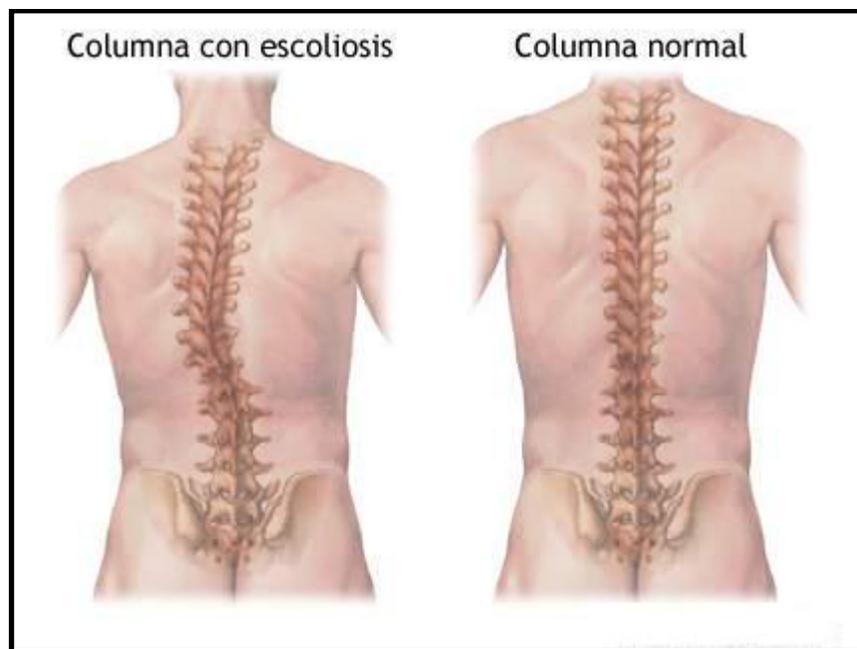


Fig.33. Comparación de una columna con escoliosis y una columna normal.<sup>77</sup>

Otros defectos en la columna como espina bífida oculta, cifosis, fusión vertebral, hemivertebra, unión cervico-craneal anormal y número anormal de las costillas, también están presentes en el síndrome.<sup>15,17,58</sup>

Datos recientes reportaron la existencia de anomalías de los miembros en algunos pacientes, confirmando agenesia tibial, con mutación positiva de CHD7, los autores de estos estudios proponen la ampliación de la "E" de las siglas de CHARGE para abarcar las anomalías de las extremidades.<sup>59,78</sup>

Otros defectos de las extremidades, incluyen pulgar trifalángicos, palma amplia con pliegue palmar "palo de hockey", dedos cortos, polidactilia del pie, monodactilia, aplasia radial, ectrodactilia, hipoplasia de cúbito y anomalías en extremidades inferiores, los cuales se han visto en una minoría de los pacientes.<sup>17,24,27,78</sup> (Figs.34-37)



Fig.34. Palma amplia con pliegue palmar "palo de hockey"<sup>79</sup>

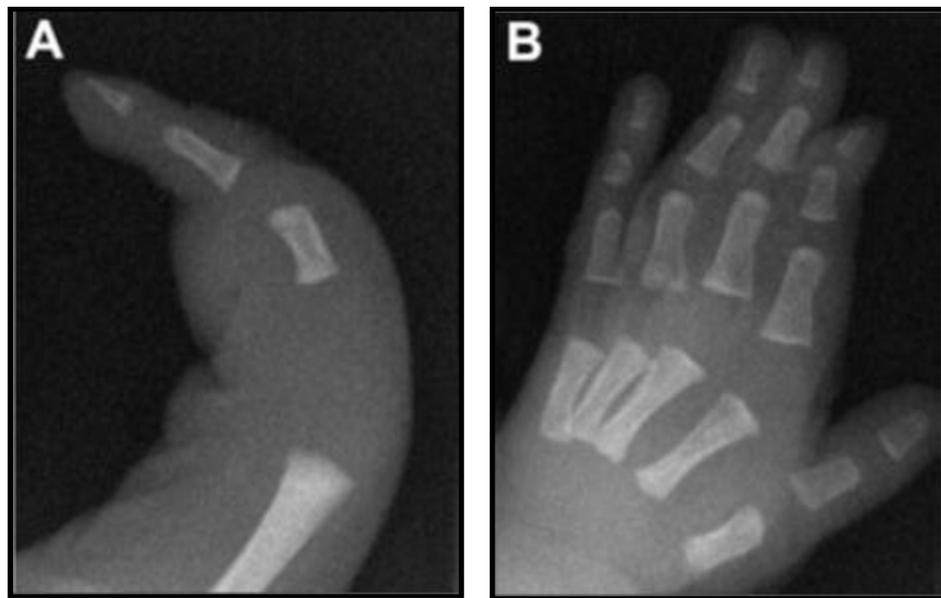


Fig.35. A. Mano derecha con monodactilia. B. Mano izquierda normal.<sup>78</sup>



Fig.36. A. Brazo derecho con hipoplasia del cúbito. B. Brazo izquierdo normal.<sup>78</sup>

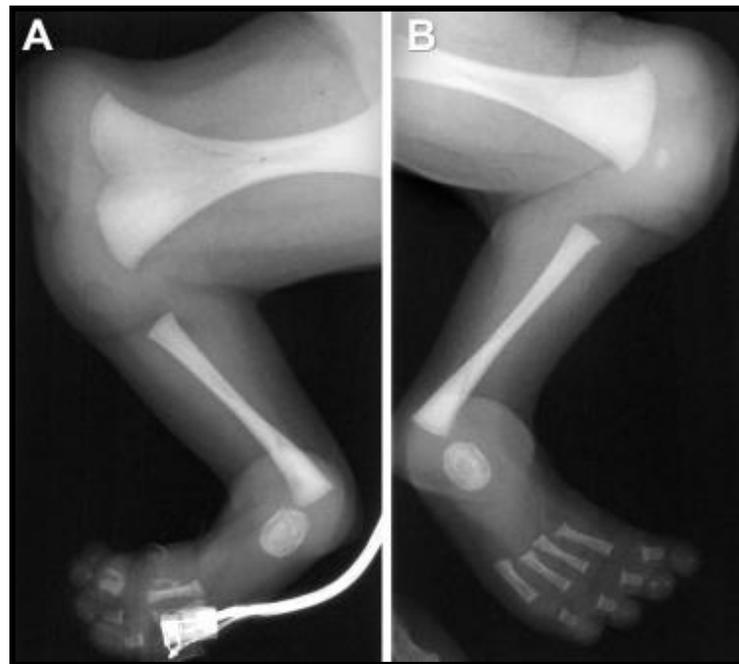


Fig.37. Radiografías de las extremidades inferiores de un paciente con Síndrome de CHARGE. A. Fémur derecho bifido con ausencia de la tibia y cuatro dígitos de los pies con sinostosis de dos falanges medias. B. fémur izquierdo displásico con aplasia de tibia y cuatro dígitos en el pie.<sup>78</sup>

### 2.8.9 Anomalías faciales

Los rasgos típicos faciales del síndrome son cara de forma cuadrada con una amplia gama de formas de puente nasal ancho, boca, mentón y fosas nasales pequeños, labio superior en forma de V, asimetría facial y displasia de los pabellones. Zentner y cols, reportaron que el labio y paladar hendido se presentan aproximadamente en un 15-20% y se presentan igualmente en individuos con mutación positiva y negativa. Se han reportado varias anomalías dentales como oligodoncia y retraso en la erupción.<sup>15-17,27,57,60</sup> (Figs.38-40).

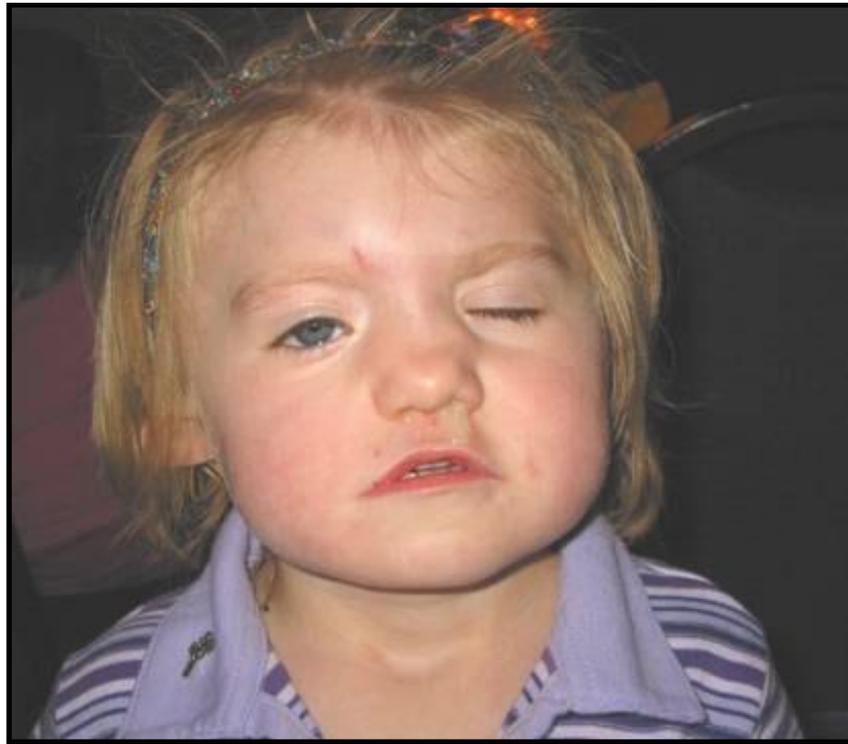


Fig.38. Paciente con facie característica de Síndrome de CHARGE (obsérvese el puente nasal ancho).<sup>80</sup>



Fig.39. Paciente que presenta asimetría facial y parálisis facial parcial.<sup>81</sup>



Fig.40. Paciente con secuelas de labio y paladar hendido.<sup>82</sup>

## 2.9 Labio y Paladar fisurados

### Labio fisurado

Es la anomalía congénita más frecuente de la cara. Se produce una alteración de la mesodermización de los procesos nasales medios con los procesos maxilares. Las hendiduras producidas por falta de fusión varían desde una cisura pequeña hasta una división completa del labio que alcance el orificio nasal. Esta fisura puede comprender también el proceso alveolar y cursar con el paladar hendido.<sup>2</sup>

Las hendiduras de labio y paladar pueden ser unilaterales o bilaterales, así como completas o incompletas. La presentación de estos trastornos se puede clasificar dentro de los siguientes grupos.<sup>2</sup>

### **Hendiduras en el labio y el alveolo (paladar primario)**

Estas lesiones varían desde una hendidura incompleta con un defecto mínimo que sólo afecta al borde bermellón, hasta un defecto completo que se extiende desde el límite del bermellón hasta la base de la nariz y divide el alveolo; puede ser unilateral o bilateral, simétrica o asimétrica.<sup>83</sup>

### **Labio y paladar hendidos unilaterales**

Se pueden observar hendiduras labiales y de extensión variable y en gran número de combinaciones. En las hendiduras completas existe una comunicación directa entre las cavidades oral y nasal en el lado de la hendidura.<sup>83</sup> (Fig.41).



Fig.41. Hendidura labial y palatina completa unilateral; se puede apreciar la extensión de la malformación palatina.<sup>83</sup>

### **Segmento premaxilar y tabique nasal**

El segmento premaxilar se inclina hacia arriba y hacia la hendidura. El tabique nasal cartilaginoso también se desvía en la misma dirección. El orificio nasal del lado contrario a la hendidura está estrechado y puede estar funcionalmente obstruido. Esta constricción se debe a la suma de la desviación del tabique nasal y aproximación de la base alar y la columnela. El segmento alar del lado de la hendidura suele estar estirado y aplanado.<sup>83</sup>

### **Labio y columnela**

Está alterada la anatomía del músculo orbicular de la boca. Las fibras musculares discurren horizontalmente desde la comisura de la boca hasta la línea media y se desvían hacia arriba siguiendo los bordes de la hendidura. Las fibras musculares terminan bajo la base alar en el segmento lateral bajo la columnela en el segmento medial. La mayoría de las fibras se insertan en el periostio del maxilar superior, pero algunas se mezclan con el subepitelio.<sup>83</sup>

### **Vómer y proceso palatino**

En el lado de la hendidura el segmento palatino suele inclinarse en dirección medial y superior hacia la hendidura. El vómer se desvía lateralmente a nivel de su unión con el proceso palatino en el lado opuesto a la hendidura.<sup>83</sup>

### **Labio y paladar hendidos bilaterales**

La hendidura puede ser simétrica o asimétrica. En las hendiduras bilaterales completas ambas cámaras nasales quedan comunicadas directamente con la cavidad oral. Los procesos palatinos están divididos en dos partes iguales y los cornetes son claramente visibles. El tabique nasal forma una estructura en la línea media firmemente anclada a la base del cráneo, pero móvil en su parte anterior, que soporta el premaxilar y la columnela.<sup>83</sup> (Fig.42).



Fig.42. Labio fisurado y paladar hendido completa bilateral. Se puede ver que el segmento premaxilar es una extensión del tabique nasal.<sup>83</sup>



### **Premaxilar**

Existe una malformación del premaxilar que se caracteriza por su protrusión en relación con el tabique nasal. La columnela suele faltar y el labio se une directamente con la punta de la nariz. El hueso basal del premaxilar se articula con el tabique nasal cartilaginoso por su parte superior y con el vómer por la posterior.<sup>83</sup>

### **Labio y columnela**

La mitad labial del segmento medial contiene sólo tejido conectivo colagenoso. Aunque clínicamente parece que la columnela ha desaparecido, en términos anatómicos los pedúnculos mediales de los cartílagos alares parecen ocupar una posición normal en relación con la punta de la nariz y el tabique nasal. Generalmente, la arcada superior presenta un aspecto normal al nacer, pero poco después se observa un colapso medial de los segmentos maxilares.<sup>83</sup>

### **Paladar hendido**

La hendidura puede afectar sólo al paladar blando y al duro, afecta de forma variable a la úvula, desde una úvula bífida hasta una hendidura en forma de V que recorre todo el paladar duro hasta el agujero incisivo. La principal característica de las hendiduras del paladar duro es la deficiencia de mucosa y hueso.<sup>83</sup> (Fig.43).

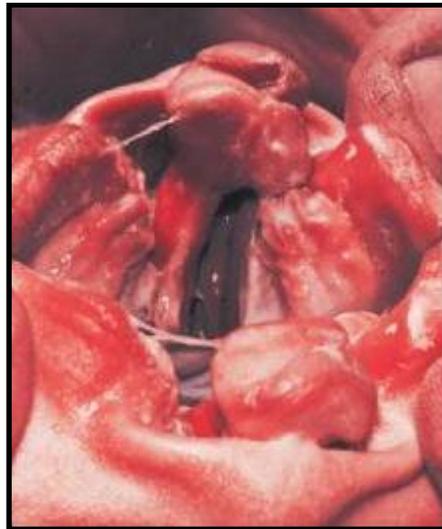


Fig.43. Fisura labial y palatina completa bilateral. La columna y el filtro son muy cortos y se aprecia un defecto muy amplio entre los segmentos.<sup>83</sup>

En el paladar blando, la deficiencia de mucosa se combina con un acortamiento de la musculatura velar, que presenta inserciones anormales. La submucosa está intacta, pero existe una deficiencia de hueso o músculo.<sup>83</sup> (Fig.44).



Fig.44. Úvula bífida asociada a una hendidura palatina submucosa.<sup>83</sup>

### 2.9.1 Anomalías dentales

Las anomalías dentales son muy frecuentes en los niños con hendiduras orofaciales. El diente más afectado es el incisivo lateral superior del lado de la hendidura. Esto se debe en parte a una alteración de la lámina dental. Las



anomalías pueden ser, agenesia dental, alteraciones morfogénicas y dientes supernumerarios, estos últimos reciben el nombre de dientes fisurales, pueden aparecer en el segmento medial o distal.<sup>83</sup>

### **2.9.2 Anomalías del Sistema Nervioso Central y disfunciones de nervios craneales**

En función de investigaciones, el 55-85% de los pacientes presentan anomalías del Sistema Nervioso Central. Son considerados por Blake y cols, como un criterio mayor en el diagnóstico. Las disfunciones de pares craneales son frecuentes en los nervios craneales I, V, VII, VIII, IX y X.<sup>12,15,24,84</sup>

Tellier y cols, reportaron que el 78% de los pacientes mostraron disfunción de al menos un nervio craneal, por lo general el VII (36%) y VIII (48%).<sup>84</sup>

#### **Disfunciones de nervios craneales:**

Nervio craneal I. (Olfatorio) Media en el sentido del olfato. La evidencia de la participación de este nervio en el síndrome fue encontrada por Lin y cols, se presenta ausencia o anomalías del bulbo olfatorio, lo que causa dificultad para distinguir olores y ocurre en el 70% de los casos.<sup>84</sup>

Nervio craneal V. (Trigémino) Puede verse afectado en mayor o menor grado, los axones motores que inervan los músculos de la masticación y sensoriales de de la cara y la córnea. Hargreaves reportó implicaciones en la migraña, la cual ha sido destacada en adolescentes con Síndrome de CHARGE.<sup>84</sup>

Nervio craneal VII. (Facial): Controla los músculos de la expresión facial y también inerva las glándulas salivales y lagrimales. En pacientes con el síndrome se presenta parálisis facial unilateral o bilateral en



aproximadamente el 40% de individuos afectados. También han reportado aumento de la salivación.<sup>26,75,84</sup>

Nervio craneal VIII. (Vestibulococlear): Williams reportó problemas vestibulares y pérdida auditiva neurosensorial que es resultado de un desarrollo anormal del laberinto y están involucradas alteraciones del equilibrio.<sup>27,84</sup>

Nervio craneal IX, X, XI: (Glossofaríngeo, Vago, Accesorio) Asociado con dificultad en la deglución, reflujo gastroesofágico, estas dificultades son debidas a la participación de estos nervios.<sup>60,84</sup>

Sin embargo, se señala que es difícil delimitar si la disfunción se debe al glossofaríngeo o a los nervios vagos. Uno o ambos podrían explicar los problemas de alimentación, el tragar anormal y la dependencia de la alimentación.<sup>84</sup>

Se han reportado otros defectos, tales como agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia cerebelosa, hidrocefalia, convulsiones y atrofia de la corteza cerebral. En el cerebro anterior, por ejemplo disgenesia del lóbulo frontal, agenesia del *septum pellucidum*, heterotopías nodulares, lisencefalia y en la parte posterior del cerebro llamado anomalía de Dandy-Walker, el cual es un quiste en el cerebelo que está implicado con el cuarto ventrículo, esto puede interferir con la capacidad del cuerpo de drenar el líquido del cerebro, dando por resultado hidrocefalia.<sup>15,17</sup>

### 3.0 TRATAMIENTO

Los pacientes requieren intervenciones médicas intensivas, así como numerosas cirugías. Las emergencias más comunes en los recién nacidos involucran cianosis debido a la atresia de coanas posterior bilateral y defectos congénitos del corazón, los focos principales de la intervención



deben ser la estabilización de la vía aérea y soporte circulatorio. Estos procedimientos pueden hacerse en el momento del nacimiento, pero para algunos hay que esperar a un mayor crecimiento, además de considerar que hay anomalías que no se hacen evidentes hasta pasado un tiempo. Con el diagnóstico precoz y mejoría de la tecnología en el tratamiento se tiene mayor éxito y probabilidades que los pacientes sobrevivan y logren convertirse en adultos.<sup>12,21</sup>

En muchos casos será necesario un adecuado seguimiento médico, aún cuando los aspectos más graves puedan tratarse rápidamente, ya que habrá que seguir atendiendo posibles afectaciones en el sistema inmunológico, el crecimiento, la maduración sexual, la evolución de los problemas de vista, audición, aspectos como la comunicación, la interacción y la estimulación sensorial.<sup>21</sup>

La intervención temprana ha demostrado ser fundamental en los niños con discapacidad sensorial, por lo tanto la edad de primer diagnóstico tiene enormes implicaciones para el desarrollo neurológico de los pacientes.<sup>12</sup>

Defectos cardiacos. Todos los pacientes con sospecha de la enfermedad deben tener una consulta de cardiología. Sí el bebé presenta flujo sanguíneo pulmonar restrictivo, a consecuencia de la persistencia del conducto arterioso, la administración de la prostaglandina para mantener la permeabilidad del conducto puede salvar la vida. La intervención quirúrgica de los defectos en las paredes que dividen las cavidades del corazón en la aorta o en su arco así como otras anomalías, beneficiarán al paciente.<sup>12,21</sup>

Deficiencias visuales. Cualquier niño con Síndrome de CHARGE deber tener un examen completo de los ojos realizado por un oftalmólogo, con un



seguimiento cada tres a seis meses, en función de la afectación ocular. El coloboma del iris puede provocar que el paciente presente fotofobia, que es una dificultad para adaptarse a lugares con luz brillante, iluminados y resplandecientes, esto puede ser mejorado con el uso de lentes de sol, gorra o visera. Con el coloboma de la retina, el campo visual, puede estar disminuido el ángulo para acercarse al paciente al comunicarse no debe ser frontal. Sí la parte central del campo visual está dañado, la agudeza visual puede encontrarse seriamente dañada y podría necesitar materiales especiales tales como, letras en tamaño grande o libros de Braille.<sup>12,21</sup>

Atresia de coanas. Se requiere reparación de la atresia e inserción de tubos de alimentación. Algunos niños requieren traqueotomía para los problemas de las vías respiratorias, reflujo gastroesofágico y aspiración.<sup>12,21</sup>

El tratamiento debe ser unilateral o bilateral, está dirigido a lograr una adecuada ventilación y a asegurar la vía aérea por medio de un tubo endotraqueal o una traqueostomía. Está indicado el uso de dispositivos dentro de la cavidad bucal que permitan mantener la boca abierta para asegurar el ingreso de aire, mientras el paciente es llevado a tratamiento quirúrgico permanente. El objetivo primordial del manejo quirúrgico es permeabilizar la vía respiratoria mediante dos cirugías: la trasnasal y la traspalatina, la primera es menos invasiva y se realiza vía endoscópica permitiendo una visualización directa de la zona y al mismo tiempo realizar varias curaciones y limpiezas periódicas, el segundo requiere eliminación del periostio, desinserción de la musculatura velopalatina y proporciona un campo quirúrgico más amplio para retirar la placa atrésica, permitiendo una tasa menor de reestenosis. Existen otras cirugías como la trans-septal y trasantral, pero pueden alterar el crecimiento maxilofacial, por lo que no se recomiendan en casos de pacientes pediátricos. La entubación puede ser difícil en pacientes con Síndrome de CHARGE, un anestesiólogo pediátrico o



pediátrica otorrinolaringólogo deberán estar presentes durante los procedimientos quirúrgicos.<sup>12,61</sup>

Hipoplasia de genitales. Deberá realizarse un examen endócrino tan pronto como sea posible, para asegurar una detección temprana y tratamiento de la deficiencia hormonal. La terapia de esteroides sexuales se ha utilizado para el crecimiento del pene y el descenso de los testículos en los varones, las mujeres a menudo requieren de reemplazo hormonal en la pubertad. El reemplazo de las hormonas sexuales también se indica para la prevención de la osteoporosis.<sup>12,21</sup>

Anormalidades de oído. Debe realizarse, tan pronto como sea posible un examen de audiología completo que incluya respuesta auditiva Brainstem, un examen de tono puro y una timpanometría.<sup>21</sup>

El diagnóstico precoz de la audición es especialmente importante, de manera que el uso de aparatos auditivos puede ser iniciado lo más pronto posible, teniendo en cuenta la importancia del lenguaje y la comunicación óptima durante el desarrollo.<sup>21</sup>

Los audífonos deben utilizarse tan pronto como la pérdida de audición se localice. Frecuentemente los canales del oído o el cartílago son muy pequeños y no son suficientes para apoyar el audífono, por esto se recurre a los implantes cocleares éstos se han realizado con éxito en pacientes con Síndrome de CHARGE. Los niños sometidos a un implante coclear deben continuar con un lenguaje de señas paralelo con aprendizaje de lenguaje expresivo.<sup>12,21</sup>

Problemas alimenticios. Los niños requieren tratamiento médico de problemas con la alimentación, necesitan a menudo gastrostomía a menudo necesitan yeyunostomía de los tubos.<sup>12</sup>



Parálisis facial. En presencia de parálisis facial, los pacientes deben evitar cicatrización de la córnea mediante el uso de lágrimas artificiales.<sup>12</sup>

Obesidad. Un programa regular de ejercicio, tratamiento dietético y de reemplazo hormonal ayudan a evitar estos problemas.<sup>21</sup>

Además de estos problemas médicos, también se presentan alteraciones de la conducta tales como la agresión, auto-abuso, problemas de sueño, arrebatos emocionales, depresión y dificultades sociales, éstos también pueden responder a la intervención educativa temprana y visitas periódicas en psicología.<sup>21</sup>

La educación temprana puede prevenir discapacidades secundarias potenciales posteriores del desarrollo y puede permitir a los niños a superar o compensar muchas de sus discapacidades, ayudar a la familia a adaptarse a las discapacidades del niño y proporcionarle un entorno de apoyo para su desarrollo.<sup>21</sup>

Servicios interdisciplinarios. Al igual que otras minusvalías múltiples, la deficiencia auditiva en niños con la asociación CHARGE, puede tener una serie de discapacidades que requieran la cooperación de profesionales de diferentes disciplinas. Por ejemplo, el profesor del aula debe trabajar en coordinación con el fisioterapeuta, para incorporar los principios del desarrollo de movimiento en sus actividades diarias dentro de clase.<sup>21</sup>

A medida que los niños crecen y maduran, pueden presentarse problemas médicos nuevos. Algunos de ellos se han descrito anteriormente e incluyen hipopituitarismo y deficiencia hormonal.<sup>21</sup>



Funcionamiento Intelectual. La programación educativa debe basarse en el nivel de funcionamiento del niño y debe incluir las modificaciones necesarias según las deficiencias intelectuales. Tales modificaciones incluyen el desglose de objetivos en pequeños pasos, enseñando a los niños a utilizar sus técnicas en los lugares que deben de ser aplicados, centrando la enseñanza en técnicas funcionales en vez de la enseñanza tradicional y desarrollando los puntos donde el niño es fuerte, en vez de enfocar solamente sus deficiencias, también individualizar la enseñanza, así los diferentes niños pueden trabajar en objetivos diferentes a diferente ritmo al mismo tiempo.<sup>21</sup>

### **3.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Algunas características del Síndrome de CHARGE, se superponen con los de otras condiciones, incluyendo: Espectro de delección 22q11.2 (secuencia DiGeorge / Síndrome Velocardiofacial (VCFS), asociación VACTERL o Síndrome de Vaters, Síndrome ojo de gato, embriopatía por ácido retinoico (Accutane) y alteraciones en el gen PAX2 (El gen PAX2 expresa se expresa en células primitivas del riñón, uréter, ojo, oído y sistema nervioso central).<sup>12</sup>

#### **Espectro de delección 22q11.2**

#### **Síndrome DiGeorge / Síndrome Velocardiofacial (VCFS)**

Los síndromes de DiGeorge y velocardiofacial, son entidades distintas de alteración común, la pérdida de genes continuos en la misma región 22q; debido a esto presentan características fenotípicas superponibles.<sup>85</sup>



El síndrome de DiGeorge se caracteriza por aplasia o hipoplasia del timo y de las glándulas paratiroides, cardiopatía congénita y facie dismórfica. El hipoparatiroidismo provoca una hipocalcemia neonatal que puede manifestarse por convulsiones. La hipoplasia tímica causa deficiencia de células T, con mayor susceptibilidad a infecciones por microorganismos patógenos oportunistas o poco agresivos, incluidos hongos y virus. Las cardiopatías congénitas más frecuentes son la tetralogía de Fallot, tronco arterial, interrupción del arco aórtico y defectos del tabique. Los hallazgos craneofaciales consisten en orejas de implantación baja, hendiduras nasales, boca de pez micrognasia, paladar hendido, úvula bífida e hipertelorismo con figuras parpebrales cortas. Este patrón de malformaciones está causado por una alteración en la migración embrionaria de las células de la cresta neural a las estructuras de desarrollo del cuello.<sup>1,50,85</sup>

El Síndrome Velocardiofacial, es un cuadro autosómico dominante, incluye paladar hendido, cardiopatías, dificultades en el habla y lenguaje. Algunos pacientes presentan alteraciones características del Síndrome de DiGeorge como hipocalcemia neonatal e hipoplasia linfoide.<sup>85</sup>

Existe un número importante en la superposición de las características clínicas del Síndrome de CHARGE, estas incluyen defectos congénitos del corazón, paladar hendido, anomalías del oído, pérdida de la audición, anomalías renales y retraso en el desarrollo. También se encontró coloboma, atresia de coanas, parálisis del nervio facial, fístula traqueoesofágica e hipoplasia genital, características que son a menudo asociadas con el Síndrome de CHARGE y supresión de 22q11.2.<sup>60</sup> (Tabla XII).



**Tabla. XII Porcentaje de anomalías presentadas en Síndrome de CHARGE y delección 22q11.2.<sup>60</sup>**

Anomalías	Síndrome de CHARGE	Delección 22q11.2
Coloboma	56%	0.5%
Atresia de coanas	36%	1%
Fístula traqueoesofágica	22%	1%
Disfunción del nervio craneal VII Facial	20%	1%
Retardo en el desarrollo	52%	92%
Pérdida de la audición	88%	41%
Inmunodeficiencia de células T	60%	30%
Tasa de mortalidad	32%	5%

La hipocalcemia es una característica común entre el Síndrome de CHARGE y delección 22q11.2. Los pacientes con delección 22q11.2 pueden presentar hipoplasia o ausencia del timo, lo que resulta en linfopenia profunda y deterioro de las células T, son candidatos para trasplante de médula o del timo.<sup>60</sup>

### **Asociación VACTERL o Síndrome de Vaters**

Esta anomalía descrita en 1972, consiste en la asociación de anomalías vertebrales, atresia anal, fístula traqueoesofágica, malformaciones renales y displasia radial de las extremidades (Síndrome de Vaters). Posteriormente, la asociación se amplió para incluir cardiopatías congénitas y otros defectos de las extremidades (Asociación VACTERL). Deriva de un desarrollo defectivo del mesodermo, posiblemente de un trastorno mitocondrial.<sup>85,86</sup>



El diagnóstico se puede sospechar también debido a la existencia de polihidramnios en presencia de un estómago fetal pequeño o ausente, hemivertebra o escoliosis, o defectos de las extremidades (en especial, anomalías del radio, manos zamba, hipoplasia y polidactilias) renales y cardíacos.<sup>85,86</sup>

Cada uno de sus componentes pueden aparecer de forma aislada o agruparse en combinaciones variables, estas anomalías se superponen a las del Síndrome de CHARGE e incluyen mayormente fístula traquesofágica, malformaciones urogenitales, defectos en las extremidades y menormente escoliosis, labio y paladar hendido o ambos y atresia de coanas.<sup>12,85</sup>

### **Síndrome ojo de gato**

También conocido como síndrome de Schmid-Fraccaro, es el resultado de un cromosoma adicional derivado de dos segmentos idénticos de cromosoma 22, formados por todo el brazo corto, el centrosoma y un fragmento del brazo largo, por lo tanto este fragmento está presente por cuadruplicado (Tetrasomia parcial del cromosoma 22).<sup>87</sup>

Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por la presencia de múltiples malformaciones, que afectan principalmente a los ojos (coloboma de iris), los oídos y los sistemas anorrectales (atresia anal) y urogenitales. observados en el 83% de los casos.<sup>87</sup>

Anomalías craneofaciales. Hipertelorismo, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, coloboma inferior del iris, coroides y/o retina, micrognasia.<sup>88</sup>

Anomalías cardíacas. La frecuencia de los defectos cardíacos en este síndrome van desde 50% a 63%. La malformación más frecuente es la comunicación interauricular (75%) y la persistencia del conducto arterioso en



el 14% de los pacientes, otro defecto común es la tetralogía de Fallot que se presenta en torno al 8% a 14% de los casos. Las malformaciones más raras incluyen alteraciones de la aorta (como la interrupción del arco aórtico), estenosis pulmonar, atresia tricúspideas, corazón izquierdo hipoplásico, hipoplasia auricular o ventricular y ventrículo único.<sup>87</sup>

Anomalías urogenitales y de ano. Hipospadias, agenesia renal, hidronefrosis, atresia anal con fístula rectovestibular.<sup>87</sup>

Anomalías ocasionales. Retraso mental grave (7%), microcefalia, macroftalmia, nistagmo, pérdida de la audición, convulsiones, atrofia cerebral, ataxia, parálisis del nervio facial, orejas dismórficas y de implantación baja con estenosis de conductos auditivos externos, atresia biliar, luxación de cadera, aplasia radial, escoliosis, defectos vertebrales, anomalía costal o esternal, paladar hendido, agenesia del útero y de las trompas de Falopio, riñón displásico y defectos en la vejiga.<sup>88</sup>

Los pacientes con Síndrome de ojo de gato por lo general tienen buen pronóstico. Las complicaciones principales que se producen son la insuficiencia cardíaca, insuficiencia hepática y atresia biliar.<sup>87</sup>

### **Embriopatía por ácido retinoico**

El término embriopatía hace referencia a las malformaciones causadas por agentes ambientales conocidos que actúan durante la embriogénesis como teratógenos. Se sospecha de numerosos agentes ambientales (virus, fármacos, drogas y agentes químicos, radiaciones, tóxicas, enfermedades maternas entre otros. Su gravedad depende del momento en que actúen, del tiempo que dure la exposición y de la dosis, así como de la sensibilidad del embrión. Su actuación repercute no sólo en la morfogénesis sino también sobre el crecimiento y desarrollo psicomotor.<sup>47</sup>



Los derivados del ácido retinoico están indicados para el tratamiento del acné y la psoriasis. A todos se les reconoce un riesgo teratogénico cuando se administran por vía sistémica. La malformación típica que puede producir se conoce como embriopatía por retinoides que se caracteriza por la presencia de malformaciones craneofaciales, cardíacas, de timo y sistema nervioso central.<sup>47,89</sup>

Las malformaciones por ácido retinoico incluyen anomalías en las orejas, ojos, defectos auditivos, maxilares, paladar hendido, del arco aórtico malformaciones faciales, deficiencias de timo, hueso y del sistema nervioso central.<sup>89</sup>

La embriopatía del ácido retinoico puede producir defectos similares en las orejas, cara, corazón y los nervios craneales que se presentan en el Síndrome de CHARGE, sin embargo, las malformaciones cerebrales son generalmente mucho más graves. La exposición al ácido retinoico durante los períodos críticos de la morfogénesis no ha sido reportada en niños con Síndrome de CHARGE.<sup>12</sup>

### **Alteraciones del gen PAX2**

Los genes PAX son genes del desarrollo que se caracterizan por una secuencia de 384 pares de bases, codifican proteínas de unión al ADN, funcionan como factores de transcripción; sus patrones de expresión sugieren que actúan de forma única y no en una combinación espacial o temporal. El gen PAX2 se localiza en el cromosoma 10q y se expresa en las células primitivas del riñón, uréter, ojo, el oído y el sistema nervioso central.<sup>12,49</sup>

Las mutaciones en PAX2 provocan el Síndrome Renal-Coloboma, caracterizado por anomalías renales, como hipoplasia, displasia,



glomerulonefritis, reflujo vesicoureteral, defectos estructurales en diversas partes del ojo, incluyendo retina y nervio óptico (coloboma), anomalías en orejas y cerebro.<sup>49</sup>

Por otra parte, varias anomalías cromosómicas estructurales se han presentado en niños con coloboma, atresia de coanas y defectos del corazón (algunos ejemplos son: la supresión 18q22.3 y 3p25.1, duplicación 2q37.3, 14q22-q24.3 y 8q22, supresión 3p25.1 y la eliminación de 22q11.1.<sup>12</sup>

### 3.2 COMPLICACIONES

El síndrome de CHARGE es un síndrome de múltiples anomalías congénitas que pueden ser potencialmente mortales en el período neonatal debido a la aparición de complicaciones.<sup>28</sup>

Las complicaciones por dificultades en la alimentación son una causa importante de morbilidad en pacientes de todas las edades. Las más comunes son el reflujo gastroesofágico presente en el 71% de pacientes. Si es grave puede causar la muerte, en otros casos se requiere la colocación de una sonda de gastrostomía.<sup>28</sup>

De los resultados obtenidos y una revisión de la literatura, se sugiere que los problemas para tragar, el reflujo gastroesofágico, la aspiración de las vías respiratorias y eventos postoperatorios son complicaciones importantes y contribuyentes a la muerte post-neonatal en los pacientes con Síndrome CHARGE.<sup>90</sup>



Se recomienda que cada paciente con dificultades en la alimentación debe ser evaluado por un equipo multidisciplinario para evaluar la función del nervio craneal XI y la deglución.<sup>90</sup>

Los procedimientos quirúrgicos deben ser combinados siempre que sea posible, debido a su mayor riesgo de complicaciones postoperatorias y problemas en la entubación.<sup>90</sup>

Otras complicaciones son los defectos complejos del corazón, atresia de coanas bilateral, atresia esofágica, que causan insuficiencia respiratoria y en pacientes de más edad provocan broncoaspiración con alimentos. La deficiencia severa de células T, aumenta las probabilidades de adquirir infecciones por hongos y bacterias. Las complicaciones operatorias y postoperatorias son consideraciones importantes.<sup>90</sup> Las combinaciones de anomalías por ejemplo, la ventriculomegalia y el tronco cerebral y/o anomalías del cerebelo, las cuales son las más comunes. Al comparar la frecuencia de ésta combinación de anomalías en la supervivencia en comparación con personas fallecidas, se encontró un aumento significativo en la incidencia de mortalidad.<sup>24</sup>

### 3.3 MANEJO ODONTOLÓGICO

El Síndrome de CHARGE es un síndrome de malformaciones múltiples en el que aproximadamente el 20-36% de los casos presentan hendiduras. Algunas investigaciones han presentado otras anomalías menos comunes en cavidad bucal, entre estas se incluyen, tamaño anormal de la lengua, hipoplasia del esmalte, anodoncia y oligodoncia.<sup>12,91</sup>

Una hendidura de la encía, el labio o el paladar en la parte delantera de la boca puede causar una variedad de problemas dentales. Estos incluyen el



número, el tamaño, la forma y la posición de los dientes temporales y permanentes, los más afectados comúnmente debido a la hendidura son los que se quedan cerca de ésta. Este conjunto de alteraciones pueden a su vez generar distintos tipos de problemas, una de las dificultades más comunes está relacionada con la deglución, las cuales mejoran espontáneamente en los primeros años de vida. Para planificar la alimentación adecuada, los especialistas deberán resolver si la dificultad es provocada por la hendidura del paladar o por un problema neurológico.<sup>92</sup>

Sin embargo, muchos niños con hendiduras tienen otros problemas relacionados con los dientes, los cuales pueden tener una forma y posición incorrecta o estar totalmente ausentes y requieren una evaluación odontológica, por lo general los especialistas son quienes realizan la primera evaluación. El tratamiento depende de muchos factores, algunos niños sólo necesitan el cuidado preventivo, mientras que otros requieren de obturaciones o extracciones.<sup>92</sup>

Los niños con hendiduras necesitan mucha asistencia médica interdisciplinaria durante sus primeros años de vida y deben mantener la mejor salud oral posible.<sup>83</sup> Suelen requerir tratamiento ortodóntico extenso y prolongado durante la lactancia, períodos de la dentición primaria tardía, la dentición mixta precoz, la dentición mixta tardía y la dentición permanente precoz, así como al finalizar la adolescencia, una vez completado el crecimiento facial, junto con la cirugía ortognática.<sup>93</sup>

### **Indicaciones para el tratamiento odontológico de las hendiduras**

- Estética facial.
- Dificultades de alimentación.
- Reflujo nasal.
- Problemas en el habla.



- Problemas crónicos de oído medio a causa de la función defectuosa de la trompa de Eustaquio.<sup>83</sup>

### **Tratamiento quirúrgico**

El tratamiento tiene lugar entre los dos y seis meses de edad. Tradicionalmente se ha recomendado realizar esta intervención cuando el niño ha alcanzado la edad de 10 semanas o un peso de 4.6 kg aproximadamente.<sup>94</sup>

Los procedimientos quirúrgicos habituales pueden llegar a ser más de quince en cada caso, como queiloplastia, colgajo vomeriano, plastia primaria de la punta nasal, palatoplastia, faringoplastia, colgajo retrofaríngeo, cierre de fístula, plastia de fondo de saco, osteotomías, ortodoncia quirúrgica, injertos óseos alveolares, rinoseptumplastía, implantes dentales y otras correcciones secundarias. Muchos de ellos se combinan en un solo acto quirúrgico.<sup>95</sup>

En el primer tiempo quirúrgico, después de la ortopedia prequirúrgica, habitualmente se realiza el tratamiento integral del paladar primario con procedimientos como queilo-nasoplastia primaria, colgajo vomeriano o tratamiento del piso nasal.<sup>95</sup>

De acuerdo con las variables fenotípicas, del enfoque y preferencia de cada cirujano, en el segundo tiempo, usualmente se efectúan procedimientos como palato-faringoplastia primaria y ocasionalmente cierre de fístulas anteriores o plastias alveolares, revisión de fondo de saco del labio superior y posible retoque de la primera cirugía, sea en labio o nariz.<sup>95</sup>

Como tercer tiempo, en general después de valorar el crecimiento y desarrollo de las estructuras del tercio medio facial, el desarrollo y evolución del lenguaje, se formaliza la programación para corregir la posible



insuficiencia velofaríngea secundaria y estabilizar la arcada dentaria, sea con unión mucoperióstica del alveolo, o con injerto óseo alveolar.<sup>95</sup>

Un posible cuarto tiempo se destina con frecuencia a rinoseptumplastia secundaria, osteotomías diversas, o correcciones secundarias menores.<sup>95</sup>

### **Procedimientos auxiliares**

El tratamiento quirúrgico se puede complementar con diversos procedimientos, que aislados o en combinación, forman parte del abordaje terapéutico global del problema.<sup>94</sup>

Entre ellos se puede mencionar como ejemplo un dispositivo pequeño llamada conformador nasal, que se utiliza para moldear la nariz y se aplica al lactante desde la segunda semana de vida o el obturador del paladar, que tiene por objeto obturar las fístulas oronasales que pueden quedar como secuela después de la cirugía palatina y que comportan alteraciones del lenguaje y otros trastornos.<sup>94</sup>

### **Ortopedia prequirúrgica**

Se obtiene una impresión en alginato de la arcada superior incluso 24 horas después del nacimiento. Seguidamente, se construye un aparato pasivo de plástico acrílico para normalizar la función oral y reaproximar los segmentos maxilares muy divergentes y facilitar la reparación primaria.<sup>83</sup>

### **Injertos óseos alveolares**

El 75% de los pacientes con labio fisurado y paladar hendido presentan un defecto óseo anterior mayor o menor que condiciona problemas importantes en la dentición y colapso de los segmentos maxilares. Los procedimientos de injerto óseo se utilizan para cerrar fístulas oronasales persistentes, aportar hueso con el fin de estabilizar los dientes adyacentes a la fisura impidiendo



su pérdida prematura y permitir la erupción de los que aún no lo hacen, estabilizar el segmento premaxilar en los casos bilaterales, asegurar la continuidad del reborde alveolar, prestar soporte a la base alar y al contorno nasolabial. El mejor material para los injertos es hueso corticoesponjoso de cresta iliaca autóloga, de la bóveda craneal y mentón.<sup>94</sup>

### **Tratamiento ortodóntico**

Dependiendo del tipo de problema que presente, el paciente fisurado puede necesitar tratamiento ortopédico-ortodóntico en diversos períodos:

- Neonatal
- Dentición temporal
- Dentición mixta
- Dentición permanente

#### **Neonatal**

Utilización de distintos dispositivos ortopédicos en el período neonatal del niño con fisura de labio, alveolo y paladar con el fin de facilitar el alineamiento de los segmentos maxilares colapsados antes de la primera cirugía de adhesión al labio.<sup>94</sup>

#### **Dentición mixta**

El tratamiento comienza 12 meses aproximadamente antes de proceder al injerto óseo alveolar, que se efectuará cuando el canino premanente del lado de la hendidura haya desarrollado la mitad de su raíz. La secuencia del tratamiento es: expansión inicial de los segmentos colapsados de la arcada superior con una espiral cuádruple y colocación de aparatos fijos para alinear los incisivos superiores antes de cerrar el defecto alveolar con injertos óseos. El aparato se mantiene durante 4-6 meses posteriores al injerto para



estabilizar la reparación; después de ese tiempo se puede sustituir por un retenedor pasivo.<sup>83</sup>

### **Dentición permanente**

Una vez que ha erupcionado la dentición permanente completa, se procede a la alineación y la interdigitación final de los dientes. Durante la fase de dentición mixta sólo se efectúa el tratamiento ortodóntico activo mínimamente imprescindible, dejando la mayor parte del mismo para efectuarlo en el menor tiempo después de la erupción de la dentición permanente completa. Se procede entonces a una expansión palatina acelerada o al tratamiento ortodóntico con aparatos fijos en el momento más apropiado; en algunas ocasiones está indicada la extracción electiva de algunos dientes por razones ortodónticas.<sup>83</sup>

### **Cirugía ortognática**

La desproporción facial es frecuente en los pacientes con labio y paladar hendidos, además de una proporción significativa de pacientes adultos presentan fístulas oronasales residuales y defectos óseos que requieren tratamiento quirúrgico.<sup>94</sup>

Generalmente, el tratamiento es llevado a cabo por un equipo coordinado. El equipo terapéutico para labio y paladar hendido incluye: cirujano plástico, odontopediatra, ortodoncista, cirujano maxilofacial, asistente social, otros especialistas como genetistas a los que se les consulta en casos especiales.<sup>83</sup> (Tabla XIII).



**Tabla. XIII Protocolos para el tratamiento odontológico de los niños con hendiduras labiales y palatinas.<sup>83</sup>**

Edad	Odontopediatra	Ortodoncista	Cirujano Maxilofacial
Al nacer	Contacto inicial y entrevista con los padres. Registro del patrón de hendidura palatina.	Construcción de un aparato ortopédico, si fuera necesario	Valoración inicial
3-5 meses	Plan de tratamiento odontológico. Estudio de modelos en la reparación labial		Reparación quirúrgica inicial del labio
12 meses	Revisión		Reparación quirúrgica del paladar
2-6 años	Revisiones cada 12 meses para valorar el crecimiento y el desarrollo. Tratamiento preventivo y operatoria dental		Posible corrección de la reparación labial. Faringoplastia
6-7 años	Selladores de fosetas y fisuras en los primeros molares permanentes. Restauración de dientes hipoplásicos contiguos a la hendidura		
8-10 años	Interconsulta con cirugía y ortodoncia para planificar injertos óseos	Valoración de la expansión del maxilar antes de los injertos óseos	Injertos óseos hacia la mitad-dos tercios de desarrollo de la raíz del canino
11-12 años	Contención de la expansión palatina		Revisiones cada 6 meses
12-15 años	Revisiones cada 12 meses	Tratamiento con aparatos fijos completos	Revisión y posible corrección quirúrgica si fuera necesaria
16-17 años	Restauración de los dientes adyacentes a la hendidura	Retención tras el tratamiento ortodóntico	Valoración de la cirugía ortognática

### Hipoplasia del esmalte

El tratamiento no varía con respecto a un diente con esmalte normal, se puede realizar tratamiento preventivo, correctivo estético o un tratamiento radical (exodoncia).<sup>96</sup>

La hipoplasia del esmalte es mínimamente invasiva, las decoloraciones superficiales marrones y blancas sobre el esmalte hipomaduro pueden ser removidas fácilmente por microabrasión, se pueden realizar tratamientos con resinas compuestas, que pueden producir excelentes resultados, pero en



casos más severos, las carillas de porcelana parecen ser la mejor opción, basándose en el hecho de que la mayoría de casos de hipoplasia del esmalte, el esmalte perdido expone la estructura dentinaria a la cavidad oral resultando en pérdida dentinaria o pigmentación de la misma. Sin embargo cuando la pigmentación es muy severa las restauraciones directas con resina no pueden ocultar la decoloración de la dentina. También, cuando hay gran pérdida de estructura dentaria, las restauraciones indirectas pueden proporcionar mejores propiedades mecánicas.<sup>96,97</sup>

Las preparaciones para carillas de porcelana son similares tanto para dientes hipoplásicos como para dientes normales, pero las coronas son alargadas por cirugía periodontal comunmente. El profesional debe prestar atención en el diseño de la preparación así como hacer posible la manufacturación de la carilla de porcelana con un espesor mínimo de 1.5 mm. De esta forma, las decoloraciones de las áreas de dentina serán superpuestas por las carillas de porcelana, resultando en una rehabilitación funcional y estética para la sonrisa. Hay un gran número de alternativas para el tratamiento de la hipoplasia dental. Analizando los beneficios y limitaciones de cada técnica el profesional será capaz de decidir el mejor plan de tratamiento.<sup>96</sup>

### **Anodoncia**

El tratamiento temprano de la ausencia congénita de órganos dentarios es realizado en conjunto por un especialista en ortodoncia y el odontólogo de práctica general. El tratamiento consiste en la colocación y uso de aparatos ortopédicos que tienen como función primordial dirigir el desarrollo óseo de las estructuras maxilofaciales hasta que el paciente termine su desarrollo corporal, con la colocación posterior de aparatos protésicos adecuados. Cuando el paciente se presenta en forma tardía, es decir cuando el desarrollo craneofacial está adelantado, el tratamiento ortopédico puede iniciarse, siempre y cuando el paciente sea joven. Posteriormente, se



colocarán aparatos protésicos fijos o removibles que substituirán a los órganos dentarios ausentes y mantendrán ocupado el espacio en las arcadas dentarias.<sup>98</sup>

### **Manejo odontológico del paciente con sordera e hipoacusia**

El paciente sordo muestra alteraciones en su cavidad bucal como hipoplasia y desmineralización dental, relacionadas con la deficiencia sensitiva, por ejemplo la rubéola o el nacimiento prematuro. Existe una mayor incidencia de bruxismo, sobre todo cuando se une a otra incapacidad (sordo-ciego), en muchos casos este hábito aparece durante los momentos de vigilia en los periodos de inactividad para suplir el vacío sensorial dejado por las incapacidades.<sup>99</sup>

Los niños suelen presentar mala higiene bucal. Se deberá iniciar al paciente en un programa preventivo, explicándole la importancia de la higiene oral, así como del mantenimiento de ésta. Deberemos vigilar la dieta y cerciorarnos de que es equilibrada.<sup>83,99</sup>

Los protocolos de prevención comprenden:

- Enseñanza al paciente y capacitación a los padres o tutores.
- Integración de los cuidados de la salud bucodental dentro de las actividades de la vida cotidiana.
- Medidas profesionales periódicas de tipo preventivo: aplicación de flúor, clorhexidina, nutrición, motivación y refuerzo, etc.
- En cuanto a la caries y enfermedad periodontal no existen estudios concluyentes que demuestren que el niño sordo presenta mayor patología que el que no lo es.<sup>100</sup>



## Manejo clínico de pacientes con sordera e hipoacusia

- El manejo clínico debe estar lleno sobre todo de paciencia. En la mayoría de los casos el paciente acude a la consulta con un intérprete, en muchos casos este papel es desempeñado por los padres.<sup>100</sup>
- La presencia de una deficiencia auditiva será referida en la historia clínica. Se solicitará un historial médico completo del paciente donde se reflejen los trastornos asociados a la sordera, así como su estado físico y psicológico.<sup>100</sup>
- La atención al sordo en la clínica dental es una labor de equipo, serán partícipes: el paciente, el odontólogo, el auxiliar, los padres y los educadores.<sup>100</sup>
- Para la primera visita al consultorio será aconsejable mostrarle libros y folletos que le ofrezcan una imagen realista de esa nueva situación. El modelado es también muy útil, observando el buen comportamiento de otro paciente con el fin de que lo imite.<sup>100</sup>
- El auxiliar no llamará al paciente por su nombre, a no ser que se acerque a él; le conducirá al sillón dental, situándose el odontólogo, el auxiliar y el intérprete de tal forma que el paciente pueda verlos con facilidad.<sup>100</sup>
- El odontólogo y el auxiliar comunicarán sus ideas mediante gestos, expresiones faciales y formación lenta de la palabra, evitando así que el paciente se sienta aislado.<sup>100</sup>
- Una caricia o un apretón de manos constituye un refuerzo positivo para el paciente, siendo para el sordo una forma importante de expresar agrado hacia él o alentarle a seguir adelante con el tratamiento.<sup>100</sup>
- El odontólogo deberá explicar todo lo que sucede, ya que el paciente sordo teme mucho lo desconocido. Se le mostrarán los



instrumentos y el equipo, se le informará de las vibraciones, que debidas al equipo va a sentir, advirtiéndole que son normales. La secuencia de trabajo será siempre mostrar-hacer.<sup>100</sup>

- La utilización del dique de hule en los procedimientos dentales puede generar un comportamiento negativo si le impide la visión, ya que es la forma principal de comunicación por parte del paciente, aumentando la ansiedad.<sup>100</sup>
- Durante las explicaciones es aconsejable no usar mascarillas, ya que éstas les impiden ver nuestros gestos, así como leer los labios, negándoles la mayor parte de las expresiones faciales.<sup>100</sup>
- El lenguaje corporal y la expresión facial juegan un papel muy importante en la comunicación con el paciente sordo. Es de particular relevancia que durante su estancia en la consulta dental el paciente sordo sienta que los miembros del equipo de salud trabajan con calma, están relajados y le tratan con tacto y de forma amistosa.<sup>100</sup>

### **Manejo odontológico del paciente con debilidad visual**

Los pacientes con debilidad visual tienen las mismas necesidades de atención, pero son más difíciles de implementar, el déficit de un sentido como la visión crea dificultades para incorporarse al mundo circundante y por parte de los padres para mantener el flujo adecuado de comunicación a través del resto de los sentidos sanos. El objetivo básico de la estimulación temprana es en principio que el niño confiera un significado a los estímulos visuales que recibe, de modo que pueda llegar a formar un proceso visual y que este sea potencializado al máximo. Cuanto más mire el niño especialmente de cerca, tanto más se estimula el cerebro y a medida que se le proporciona más información se produce una gran variedad de imágenes y memorias visuales. El niño discapacitado visual en edad temprana debe valorarse por



un equipo multidisciplinario formado por: oftalmólogo, optometrista, maestro rehabilitador, pediatra, psicólogo y trabajador social, además se pueden incorporar todos aquellos especialistas que sean necesarios para la valoración del niño.<sup>83,100</sup>

En los trastornos visuales debemos tener en cuenta las posibilidades de comunicación que tiene el individuo. Una persona normal recibe información por el tacto, el olfato, la visión, la audición y el gusto. En los individuos con debilidad visual debemos valernos de los otros cuatros sentidos para acercarnos a ellos y ganar su confianza , actuando despacio , de manera tal que la velocidad de nuestras manipulaciones no despierte desconfianza en ellos, pacientemente podemos lograr que cooperen con el tratamiento estomatológico convencional. Se requiere el apoyo del ser con quien ellos se relacionan habitualmente y que ellos quieran este apoyo es absolutamente indispensable para la seguridad emocional de nuestro paciente tanto adulto como niño.<sup>101</sup>

En el paciente con déficit visual se debe explotar más el sentido del tacto permitiéndolo que toque la pieza de mano, la jeringa y otros instrumentos, ya que este sentido compensatoriamente está más desarrollado y obtendrán más confianza para aceptar el tratamiento. A veces, esto no se logra en la primera consulta, hay que darles tiempo para que se aclimaten y acepten el servicio que se les va a prestar.<sup>83,102</sup>

### **Manejo odontológico del paciente con nefropatía**

A nivel oral la insuficiencia renal puede producir que los dientes erupcionen con el esmalte alterado, de color oscuro. Además es frecuente que estos pacientes tengan mal aliento, hongos y aftas dentro de la boca debido a la falta de defensas y de saliva. Las personas con el riñón trasplantado, debido a la medicación, pueden tener la encía sobrecrecida.<sup>102,103</sup>



En la consulta dental es importante tomar precauciones oportunas. Por ejemplo, a la hora de recetar un fármaco, se debe tener en cuenta la disminución del filtrado de estos, lo que con lleva que a no eliminarse por la orina y se concentren en sangre. También hay fármacos que pueden acentuar la enfermedad porque son nefrotóxicos.<sup>102</sup>

Por otra parte pueden producirse infecciones, en pacientes con trasplante o en aquellos que llevan un tratamiento de diálisis, a raíz de una manipulación dental, por eso es conveniente hacer una evaluación del estado de salud oral y recetar un antibiótico ante cualquier foco de gérmenes. En este tipo de pacientes es recomendable hacer un análisis para valorar la capacidad de coagulación de la sangre y consultar con su médico especialista o hematólogo. Sobre todo en aquellos que están recibiendo sustancias que impiden la formación de coágulos (heparina) a través de la diálisis.<sup>102</sup>

### **Manejo odontológico del paciente con cardiopatía congénita (Tetralogía de Fallot)**

Los niños con cardiopatías congénitas constituyen uno de los principales grupos de pacientes con problemas médicos a los que se tiene que enfrentar un odontólogo. Los niños que presentan cardiopatías cianóticas como la Tetralogía de Fallot corren riesgo durante la anestesia general, por lo que es esencial consultar con el cardiólogo.<sup>83</sup>

### **Repercusiones y tratamiento odontológico.**

- Riesgo de endocarditis infecciosa. Todas las cardiopatías congénitas requieren protección antibiótica de acuerdo con los protocolos.<sup>83</sup>



- Enjuagues bucales antisépticos como el gluconato de clorhexidina.<sup>83</sup>
- Tendencia a las hemorragias por el consumo de factores de coagulación.<sup>83</sup>
- Mayor prevalencia de hipoplasia del esmalte y de caries en dentición primaria.<sup>83</sup>
- Tratamiento agresivo de los dientes con problemas pulpares. La pulpotomía está contraindicada debido al riesgo potencial de bacteremia posterior.<sup>83</sup>
- Vasoconstrictores. No está contraindicado el uso de vasoconstrictores en los anestésicos locales.<sup>83</sup>

### **Manejo odontológico del paciente con inmunodeficiencia (Deficiencia de células T)**

El tratamiento odontológico de estos pacientes incluye: prevención, revisiones periódicas, antibióticos profilácticos, extracción de dientes con problemas pulpares, aciclovir para el virus del herpes simple, utilización de antifúngicos como la nistatina, anfotericina B y utilización de enjuagues como la clorhexidina.<sup>83</sup>

### **Otras consideraciones en el tratamiento odontológico de pacientes con Síndrome de CHARGE.**

- Los defectos en el corazón (se presentan en 2/3 partes de los niños con CHARGE) pueden ser complejos. Estos pueden afectar en el momento de la cirugía y en la estabilidad global del paciente.<sup>104</sup>
- Posibles reacciones inesperadas a la anestesia. Algunos niños con CHARGE son resistentes a la sedación, mientras otros son lentos



para recuperarse de la anestesia. Debido a los riesgos de la anestesia, puede ser adecuado combinar procedimientos quirúrgicos en estos niños.<sup>104</sup>

- La laringomalacia o traqueomalacia es común en CHARGE y puede producir complicaciones en la cirugía y en la anestesia.<sup>104</sup>
- Las parálisis de los nervios craneales complican la alimentación postoperatoria en gran medida. Las anomalías de los nervios craneales IX y X producen secreciones y la comida en la faringe. El peristaltismo esofágico no es coordinado y tanto la aspiración como el reflujo son comunes. Además, la parálisis facial es generalmente unilateral, puede afectar el cierre de los labios y puede comprometer la superación cosmética de la fisura de labio.<sup>104</sup>



## CONCLUSIONES

La etiología del síndrome se origina de una mutación genética y es una de las bases más importantes para comprender el origen de la enfermedad, ya que a partir de esta derivan los rasgos genotípicos y fenotípicos, que son característicos y que permiten realizar un diagnóstico a través de ciertas pruebas genéticas para confirmarla.

Los criterios de diagnóstico del Síndrome de CHARGE han sido modificados por ciertos autores en distintas ocasiones, sin embargo los seis signos característicos de la enfermedad siguen siendo adoptados como criterios mayores y cada autor toma características menos presentadas como criterios menores y algunos ocasionales.

El Síndrome de CHARGE, es una enfermedad que se diagnostica tempranamente, requiere de un tratamiento multidisciplinario, en el que participen diversos especialistas. Como se pudo observar, el odontólogo tiene una gran participación; dependiendo de los criterios presentados, debe llevar a cabo un plan de tratamiento adecuado en conjunto con otros especialistas, en los primeros meses de vida del paciente y sí fuera necesario, contribuir a lo largo del crecimiento del mismo, aportando sus conocimientos básicos para llevar a cabo una buena salud bucal en el paciente con discapacidad.



## GLOSARIO

### **Antimongoloide**

*Med.* Rasgo opuesto a otro característico del mongolismo, p.ej: la inclinación antimongoloide de las hendiduras palpebrales, hacia abajo y afuera, mientras que en el mongolismo es hacia arriba y afuera.

### **Atresia.**

*Med.* I. Atresia es la falta de perforación o la presencia de oclusión de un orificio o conducto normal del cuerpo humano. II. Proceso de degeneración o muerte programada (apoptosis) propia de las células en cualquier fase de la foliculogénesis.

### **Autócrina**

Comunicación que establece una célula consigo misma.

### **Arreflexia**

Ausencia total de reflejos neurológicos, centrales o periféricos. Indica depresión severa de las funciones del sistema nervioso.

### **Blastocisto**

Estructura embrionaria presente en las etapas tempranas del desarrollo durante el embarazo de mamíferos (embriogénesis), que ocurre unos 4 o 5 días después de la fecundación y antes de la implantación al endometrio. Ocasionalmente se usa el término blástula como sinónimo de blastocisto.

### **Blastómera**

Célula indiferenciada resultante de la segmentación del cigoto. En el ser humano, los blastómeros son producidos durante las primeras 24 horas después de la fecundación por un proceso de segmentación llamado blastogénesis. Dos días después de la fecundación hay 4 blastómeros y entre 7 y 8 al tercer día la segmentación del cigoto.

### **Cavum**

Parte superior de la faringe, también conocida como nasofaringe, epifaringe o rinofaringe. Se encuentra por detrás de las fosas nasales y por delante de la columna vertebral, en esta región desembocan las trompas de Eustaquio.

### **Cigoto**

Célula resultante de la unión del gameto masculino con el femenino en la reproducción sexual de los organismos (animales, plantas, hongos y algunos eucariotas unicelulares). Su citoplasma y sus orgánulos son siempre de origen materno al proceder del óvulo.

### **Coanas**

Son dos orificios que desembocan en la rinofaringe o nasofaringe, sirviendo por lo tanto de comunicación con el resto del aparato respiratorio.



### **Covalente**

Enlace que se produce por el compartimiento de electrones entre dos o más átomos. La diferencia de electronegatividades entre los átomos no es suficientemente grande como para que se efectúe una transferencia de electrones. De esta forma, los dos átomos comparten uno o más pares electrónicos en un nuevo tipo de orbital, denominado orbital molecular. Los enlaces covalentes se suelen producir entre elementos gaseosos no metales.

### **Cromodominio**

Es un dominio proteico de 40-50 aminoácidos que es encontrado muy frecuentemente en proteínas relacionadas con el reordenamiento y la manipulación de la cromatina. Están implicadas en la regulación de la expresión génica relacionada con el reordenamiento de la cromatina y la formación de regiones de heterocromatina.

### **Delección**

Anomalía estructural cromosómica que consiste en la pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma.

### **Desacetilasa**

Enzimas implicadas en la eliminación de los grupos acetilo de los residuos de lisina en las histonas.

### **Desmetilasa**

Enzima que elimina los grupos metilo

### **Embriogénesis**

Es el complejo proceso generativo que conduce a la formación de un organismo pluricelular, vegetal o animal, a partir del cigoto.

### **Esbozo**

Estrato de células indiferenciadas a partir del cual se desarrolla un órgano, tejido o estructura determinados; vestigio inicial rudimentario.

### **Estenosis**

Término utilizado para denotar la constricción o estrechamiento de la luz de un orificio o conducto corporal. Puede ser de origen congénito o adquirido por tumores, engrosamiento o hipertrofia o por infiltración y fibrosis de las paredes o bordes lumbales o valvulares.

### **Eucromatina**

Forma de la cromatina ligeramente compactada, con una gran concentración de genes, y a menudo (no siempre) se encuentra en transcripción activa. A diferencia de la heterocromatina, se encuentra tanto en eucariotas como en procariotas.

### **Exón**

Regiones de un gen que no son separadas durante un proceso y se mantienen en el ARN mensajero maduro.



### **Explácnico**

Parte de la circulación sistémica que irriga la porción abdominal del tubo digestivo, incluyendo el bazo, el páncreas y el hígado. Es la circulación regional más grande nacida de la aorta y recibe más de una cuarta parte del gasto ventricular izquierdo durante el reposo, independientemente de que el sujeto esté recién alimentado o no.

### **Fosfatasa**

Enzima del grupo de las esterases que cataliza la eliminación de grupos fosfatos de algunos sustratos, dando lugar a la liberación de una molécula de ionfosfato y la aparición de un grupo hidroxilo en el lugar en el que se encontraba esterificado el grupo fosfato.

### **Fosforilasa**

Enzima clave en la degradación del glucógeno, escinde su sustrato mediante la adición de ortofosfato (Pi) para producir glucosa-1-fosfato. La ruptura de un enlace por la adición de un fosfato se conoce como fosforolisis.

### **Helicasa**

Enzima vital en los seres vivos ya que participa en los procesos de replicación, transcripción, recombinación, reparación del ADN y de biogénesis de ribosomas.

### **Heterocigoto**

Individuo diploide que para un gen dado, tiene en cada uno de los cromosomas homólogos un alelo parecido a otro, (se expresa, por ej.: Aa), que posee dos formas diferentes de un gen en particular; cada una heredada de cada uno de los progenitores.

### **Heterocromatina**

Forma de la cromatina inactiva condensada localizada sobre todo en la periferia del núcleo, que se tiñe fuertemente con las coloraciones.

### **Hidrólisis**

Reacción ácido-base entre una sustancia, típicamente una sal y el agua. Esta reacción es importante por el gran número de contextos en los que el agua actúa como disolvente. También se aplica a algunas reacciones ácido-base en las que participa el agua y se rompe un enlace covalente.

### **Hipoplasia**

Desarrollo incompleto o detenido de un órgano o parte de éste. Se refiere exactamente al número de células inadecuado o por debajo de lo normal.

### **Homocigoto**

Alelos idénticos del gen están presentes en ambos cromosomas homólogos.

### **Interfase**

Es el período comprendido entre divisiones celulares. Es la fase más larga del ciclo celular, ocupando casi el 90% del ciclo, transcurre entre dos mitosis y comprende tres etapas: Fase G1, S y G2.



### **Intrón**

Región del ADN que debe ser eliminada del transcrito primario de ARN. Los intrones son comunes en todos los tipos de ARN eucariota, especialmente en los ARN mensajeros (ARNm), además pueden encontrarse en algunos ARNt y ARNr de procariotas.

### **Isoforma**

Distintas formas de la misma proteína. Son generadas por genes relacionados, o podrían generarse por el mismo gen a través del proceso alternativo, o maduración diferencial. Un número importante de isoformas son debidas a polimorfismos de nucleótido simple o SNP (del inglés Single Nucleotide Polymorphism), pequeñas diferencias entre alelos de un mismo gen que tienen lugar en posiciones específicas (e individuales) de un mismo gen.

### **Kilobase**

Unidad de tamaño de los ácidos nucleicos, correspondiente a una longitud de 1000 nucleótidos.

### **Logopeda**

Especialistas en personas con distintos problemas lingüísticos. Son profesionales capacitados para desarrollar sistemas de comunicación alternativos que ayuden a sus pacientes en sus relaciones interpersonales.

### **Lacunar**

Derrame cerebral isquémico caracterizado por lesiones de pequeño diámetro, no mayor de 20 mm, producido por oclusión en el territorio de distribución de las arterias perforantes del cerebro.

### **Mesénquima**

Conjunto de eventos celulares que permite la conversión de células epiteliales en células migratorias. Este evento sucede durante el desarrollo de los vertebrados y se mantiene silente en la etapa adulta de los organismos, no obstante puede ser reactivada en enfermedades como la fibrosis y la progresión de los tumores.

### **Metiltransferasa**

Enzimas del tipo histona lisina Nmetiltransferasa e histona arginina Nmetiltransferasa, que presentan la capacidad de transferir de uno a tres grupos metilo desde el cofactor S Adenosil metionina a los residuos de lisina y arginina de las histonas, generando así residuos de mono, di ó trimetil lisina o bien residuos de mono ó dimetilarginina.

### **Monocigoto**

Dícese de los gemelos que tienen una placenta común, procedentes de la división anormal de un huevo único.

### **Mutación**

Alteración o cambio en la información genética (genotipo) de un ser vivo y que, por lo tanto, va a producir un cambio de características, que se presenta súbita y espontáneamente, y que se puede transmitir o heredar a la descendencia.



### **Nucleosoma**

Estructura que constituye la unidad fundamental y esencial de cromatina, que es la forma de organización del ADN en las eucariotas. Los nucleosomas están formados por un núcleo proteico constituido por un octámero de histonas, proteínas fuertemente, básicas y muy conservadas filogenéticamente.

### **Nucleótido**

Moléculas formadas por la unión covalente de un monosacárido de cinco carbonos (pentosa), una base nitrogenada y un grupo fosfato.

### **Parácrina**

Tipo de secreción química que afecta a una célula vecina a la célula emisora, como es el caso de muchas hormonas, por ejemplo. La sustancia secretada difunde en dirección de los receptores específicos sobre las células adyacentes a la célula que la sintetizó.

### **Placoda**

Engrosamiento del ectodermo del embrión que, mediante sucesivos cambios, va originando una parte de tres órganos de los sentidos: el cristalino, el oído interno y la pituitaria olfatoria.

### **Polihidramnios**

Presencia excesiva de líquido amniótico rodeando al bebé antes de nacer. La alteración puede ocurrir cuando el feto no puede tragar la cantidad normal o suficiente de líquido amniótico o debido a diversos problemas gastrointestinales, cerebrales o del sistema nervioso (neurológicos) o de otro tipo de causas relacionadas con el aumento en la producción de líquido como cierto trastorno pulmonar del feto.

### **Retrogenia**

Defecto asociado con la inhibición del crecimiento de la mandíbula y los cambios en la estructura de los huesos.

### **Rostral**

El término superior se emplea para denominar lo más cercano a la parte más alta del cuerpo, e inferior a la parte más baja. Pueden tener sinónimos; el término superior puede también llamarse craneal, cefálico o rostral y el término inferior puede denominarse caudal.

### **Sinostosis**

Articulación ósea inmóvil en la que el tejido de unión es de tipo óseo, como la que se produce en los huesos de la bóveda craneal. También se denomina sutura ósea.

### **Trofoectodermo**

Epitelio precursor de la placenta y el primer componente del sistema de estructuras extraembrionarias. Una vez liberada la zona pelúcida, las células del trofoectodermo establecen un estrecho contacto con la pared del útero, en la que se implanta el embrión.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Moore K, Persaud T.V.N. **Embriología clínica**, 8ª.ed. España; Editorial Elsevier, 2008: pp.55-65, 74
2. Gómez de Ferraris Ma, Campos A. **Histología y embriología bucodental**, 2ª.ed. España; Editorial Panamericana, 2002: pp.21-40, 47-57
3. <http://bg3eso09.blogspot.com/2010/04/2.html>  
Fecha 13/oct/11; 17:50
4. Sadler T. **Lagman Embriología médica: con orientación clínica**, 10ª.ed. España; Editorial Panamericana, 2010: pp.5-15, 87-102
5. <http://www.elorigen.wikispaces.com/7.+3+a+8+semana+de+desarrollo>  
Fecha 9/oct/11; 12:42
6. <http://www.uaz.edu.mx/histo/MorfoEmbrio/Carlson/cap05/cap05.htm>  
Fecha 9/oct/11; 12:56
7. <http://www.morfologiaunefa.blospot.com/2007/10/diferenciacion-de-las-hojas-germinativas.html>  
Fecha 12/oct/11; 23:11
8. Pedernera E, Mendez J. **Embriología en la clínica: casos médicos**, 1ª.ed. México; Editorial Panamericana, 2006: pp.111-117
9. Scott F. **Biología del desarrollo**, 7ª.ed. España; Editorial Medica Panamericana, 2005: pp. 457-465
10. Palomero G. **Lecciones de Embriología**, Servicio de Publicaciones de la Universidad de Oviedo, 1998: pp.242
11. Duque G, Rubio H. **Semiología Médica Integral**, Editorial Universidad de Antioquia, 2006: pp.310
12. Blake KD, Prasad C. **CHARGE syndrome**. Orphanet J. Rare Dis. 2006 Sep; 7:1:34
13. Graham J. **A recognizable syndrome within CHARGE association: Hall-Hittner syndrome**. Am J Med Genet. 2001;1:99(2):120-3
14. Davenport S, Hefner M, Mitchell J. **The spectrum of clinical features in CHARGE syndrome**. Clin Genet. 1986;29(4):298-310
15. Sanlaville D, Verloes A. **CHARGE syndrome: an update**. Eur J Hum Genet. 2007;15(4):389-99
16. Lalani S, Safiullah A, Fernbach S, Harutyunyan K, Thaller C, et al. **Spectrum of CHD7 Mutations in 110 individuals with CHARGE Syndrome and Genotype-Phenotype Correlation**. Am J Hum Genet. 2006;78(2):303-14
17. Jongmans M, Admiraal R, Van der Donk K, Vissers L, Baas A, et al. **CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene**. J Med Genet. 2006;43(4):306-14
18. Koletzko B, Majewski F. **Congenital anomalies in patients with choanal atresia: CHARGE-association**. Eur. J Pediat. 1984; 142: 271-275
19. Oley CA, Baraitser M, Grant DB. **A reappraisal of the CHARGE association**. J Med Genet. 1988;25(3):147-56
20. Metlay LA, Smythe PS, Miller ME. **Familial CHARGE syndrome: clinical report with autopsy findings**. Am J Med Genet. 1987;26(3):577-81



21. Searle L, Graham J, Prasad C, Blake K. **CHARGE syndrome from birth to adulthood: an individual reported on from 0 to 33 years.** Am J Med Genet. 2005;15:133A(3):344-9
22. Hurst J, Berry A, Tettenborn, M. **Unknown syndrome: congenital heart disease, choanal stenosis, short stature, developmental delay, and dysmorphic facial features in a brother and sister.** J Med Genet. 1989; 26:407-409
23. Pagon R, Graham H, Zonana J, Yong S. **Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association.** J Pediatr. 1981;99(2):223–227
24. Zentner G, Layman W, Martin D, Scacheri P. **Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome.** Am J Med Genet A. 2010;152A(3):674-86
25. Verloes A. **Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal.** Am J Med Genet. 2005;15133A(3):306-8
26. Tellier A, Cormier-Daire V, Abadie V, Amiel J, Sigaudy S, et al. **CHARGE Syndrome: Report of 47 Cases and Review.** Am J Med Genet. 1998; 76(5):402–409
27. Hefner M. **Manual de Síndrome de CHARGE para padres.** CHARGE Syndrome Foundation, Inc. 1999.
28. Issekutz K, Graham J, Prasad C, Smith I, Blake K. **An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study.** Am J Med Genet A. 2005;15:133A(3):309-17
29. Vissers L, Van Ravenswaaij C, Admiraal R, Hurst J, De Vries, et al. **Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome.** Nat Genet. 2004;36(9):955-7
30. Layman W, McEwen D, Beyer L, Lalani S, Fernbach S, Oh E, et al. **Defects in neural stem cell proliferation and olfaction in Chd7 deficient mice indicate a mechanism for hyposmia in human CHARGE syndrome.** Hum Mol Genet. 2009;18(11):1909-23
31. Corona D, Tamkun J. **Multiple roles for ISWI in transcription, chromosome organization and DNA replication.** Biochem Biophys Res Comm. 2004;1677(1-3):113–119
32. Layman W, Hurd E, Martin D. **Chromodomain proteins in development: lessons from CHARGE syndrome.** Clin Genet. 2010 Jul;78(1):11-20
33. <http://ghr.nlm.nih.gov/dynamicimages/chromomap/CHD7.jpeg>  
Fecha. 14/09/2001;17:35
34. Nelson, Lenhinger. **Principios de Bioquímica.** 4ª.ed. Editorial Omega, 2006: pp.360,380 923-943.
35. Valdespino V, Valdespino P. **Mecanismos epigénéticos celulares y sus alteraciones en cáncer.** GAMO 2008;7(3):80-92
36. [http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Nucleosome\\_structure.png](http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Nucleosome_structure.png)  
Fecha 16/09/2011;19:54
37. [http://biologiadelcelularb.com.ar/joomlaespanol/index.php?option=com\\_content&task=view&id=29&Itemid=37](http://biologiadelcelularb.com.ar/joomlaespanol/index.php?option=com_content&task=view&id=29&Itemid=37)  
Fecha 15/09/2011;14:32
38. Kouzarides T. **Chromatin Modifications and Their Function.** Cell. 2007; 128(4):693–705



39. Marfella C, Imbalzano A. **The Chd family of chromatin remodelers**. Mutat Res. 2007;618(1-2):30–40
40. Lizcano F. **Fundamentos moleculares en Medicina**, 1ª.ed. Editorial Manual moderno, Colombia, 2005: pp.106
41. Thompson M, Nussbaum R, Thompson S, McInnes R. **Genetics en Medicina**, 10ª.ed. España; Elsevier S.L. Publicación MASSON, 2008: pp.115-146
42. Arrington CB, Cowley BC, Nightingale DR, Zhou H, Brothman HR, Viskochil DH. **Interstitial deletion 8q11.2-q13 with congenital anomalies of CHARGE association**. Am J Med Genet A. 2005;133A(3):326–330
43. Johnson D, Morrison N, Grant L, Turner T, Fantes J, Connor J, Murday V. **Confirmation of CHD7 as a cause of CHARGE association identified by mapping a balanced chromosome translocation in affected monozygotic twins**. J Med Genet. 2006;43(3):280–284
44. Lalani S, Safiullah A, Molinari L, Fernbach S, Martin D, Belmont J. **SEMA3E mutation in a patient with CHARGE syndrome**. J Med Genet. 2004 Jul;41(7):e94
45. Williams M. **Speculations on the pathogenesis of CHARGE syndrome**. Am J Med Genet A. 2005 Mar 15;133A(3):318-25
46. Starr C, Ralph T. **Biología la Unidad y Biodiversidad**, 11ª.ed. Editorial Thompson International, 2004: pp.188-189
47. Oliva R. **Genética Médica**, 3ª.ed. ,Universidad de Barcelona, España, 2004: pp.117, 120-121
48. Tortora J. **Principios de anatomía y fisiología**, 11ª.ed. Editorial Médica Panamericana, España, 2011: pp.132
49. Kumar J. **Patología Humana**, 8ª.ed. Editorial Elsevier, España 2008: pp.280-281
50. Jorde Lynn B, **Genética Médica**, 3ª.ed. Editorial Elsevier, España, 2007: pp.209-220
51. Doyle C, Blake K. **Scoliosis in CHARGE: a prospective survey and two case reports**. Am J Med Genet A. 2005;15:133A (3):340-3
52. Gordon A. **Neonatología y Fisiopatología**, 5ª.ed. Editorial Médica Panamericana, España, 2001: pp.162-164
53. Amiel J, Attiéé-Bitach T, Marianowski R, Cormier-Daire V, Abadie V, et al. **Temporal Bone Anomaly Proposed as a Major Criteria for Diagnosis of CHARGE Syndrome**. Am J Med Genet. 2001; 1:99(2):124-7
54. Lobete C, Rivasa I, Fernández J, Madero P. **El síndrome CHARGE**. Arch Argent Pediatr 2010; 108(1)
55. <http://www.chargesyndrome.org/about-charge-coloboma.asp>  
Fecha 04/08/2011;16:38
56. <http://www.beliefnet.com/healthandhealing/getcontent.aspx?cid=104074>.  
Fecha: 04/10/2011;12:21
57. Aramaki M, Udaka T, Kosaki R, Makita Y, Okamoto N, Yoshihashi H, et al. **Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome with CHD7 mutations**. J Pediatr. 2006;148(3):410–414
58. Delahaye A, Sznajer Y, Lyonnet S, Elmaleh-Berges M, Delpierre I, et al. **Familial CHARGE syndrome because of CHD7 mutation: clinical intra- and interfamilial variability**. Clin Genet. 2007;72(2):112–121



59. Alazami MA, Alzahrani F, Alkuraya FS. **Expanding the “E” in CHARGE.** Am J Med Genet A. 2008;146A(14):1890–1892.
60. Jyonouchi S, McDonald D, Bale S, Zackai E, Sullivan K. **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):871–877
61. Silva R, Breton M. **Atresia de coanas. Reporte de caso.** Revista Med. 2007;15(1):129-133
62. <http://www.chargesyndrome.org/about-charge-choanal-atresia.asp>  
Fecha: 04/10/2011;13:32
63. Lin A, Chin A, Devine W, Park S, Zackal E. **The pattern of cardiovascular malformation in the CHARGE association.** Am J Dis Child. 1987; 141(9):1010–1013
64. Wyse R, al-Mahdawi S, Burn J, Blake K. **Congenital heart disease in CHARGE association.** Pediatr Cardiol. 1993;14(2):75–81
65. [http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Tetralogy\\_of\\_Fallot.svg](http://es.wikipedia.org/wiki/Archivo:Tetralogy_of_Fallot.svg)  
Fecha: 04/10/2011;13:50
66. <http://www.beliefnet.com/healthandhealing/getcontent.aspx?cid=104074>  
Fecha: 09/10/2011;15:48
67. [http://www.texasheart.org/HIC/Topics\\_Esp/Cond/aseptal\\_sp.cfm](http://www.texasheart.org/HIC/Topics_Esp/Cond/aseptal_sp.cfm)  
Fecha: 09/10/2011;15:57
68. <http://salud-bienestar.com/que-es-la-osteoporosis/>  
Fecha 09/10/2011;16:05
69. Ragan D, Casale A, Rink R, Cain M, Weaver D. **Genitourinary anomalies in the CHARGE association.** Am J Med Genet. 1998; 1:99(2):124-7
70. <http://www.paginasprodigy.com.mx/noicarepus/pagina83559.html>  
Fecha: 05/10/2011;16:52
71. Asakura Y, Toyota Y, Muroya K, Kurosawa K, Fujita K, Aida N, Kawame H, Kosaki K, Adachi M. **Endocrine and Radiological Studies in Patients with Molecularly Confirmed CHARGE Syndrome.** J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(3):920–924
72. <http://cielomaryciencia.blogspot.com/2011/07/nefrologia.html>  
Fecha 09/10/2011;16:34
73. <http://www.monografias.com/trabajos63/anomalias-renales/anomalias-renales2.shtml> .  
Fecha 09/10/2011;16:31
74. Writzl K, Cale C, Pierce C, Wilson L, Hennekam R. **Immunological abnormalities in CHARGE syndrome.** Eur J Med Genet. 2007; 50(5):338–345
75. Pauli S, Pagon RA, Graham HM, Zonana J, Yong SL. **Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association.** J Pediatr. 198;99(2):223–227
76. <http://www.chargesyndrome.org/about-charge-ears.asp>  
Fecha 07/10/11;10:49
77. [http://www.pediatraldia.cl/que\\_es\\_la\\_escoliosis.html](http://www.pediatraldia.cl/que_es_la_escoliosis.html)  
Fecha 09/10/2011;17:34



78. Van de Laar I, Dooijes D, Hoefsloot L, Simon M, Hoogeboom J, Devriendt K. **Limb anomalies in patients with CHARGE syndrome: an expansion of the phenotype.** Am J Med Genet A. 2007; 143A(22):2712–5
79. <http://www.chargesyndrome.org/about-charge-palm-crease.asp>  
Fecha 04/10/2011;20:19
80. <http://www.chargesyndrome.org/about-charge-faces.asp>  
Fecha 04/10/2011;20:36
81. <http://www.chargesyndrome.org/about-charge-facial-palsy.asp>  
Fecha 04/10/2011;20:40
82. <http://www.chargesyndrome.org/about-charge-repaired-cleft-lip.asp>  
Fecha 04/10/2011;20:49
83. Cameron A, Widmer R. **Manual de Odontología Pediátrica**, 2ª.ed. Editorial Harcourt España, 2007: pp. 261-265, 289-305
84. Blake K, Hartshorne T, Lawand C, Dailor A, Thelin J. **Cranial nerve manifestations in CHARGE syndrome.** Am J Med Genet A. 2008;1:146A(5):585-92
85. Taeusch L. **Compendio de neonatología de Avery.** 7ª.ed. Editorial Elsevier, España, 2001. pp. 63-64
86. Callen W, Peter. **Ecografía en Obstetricia y Ginecología.** 3ª.ed. 2003: pp.117-119
87. Machado R, Mombach R, Zen P, Graziadio C, Paskulin G. **Clinical characteristics of a sample of patients with cat eye syndrome.** Rev Assoc Med Bras. 2010;56(4):462-5
88. Jones K, Smith. **Características reconocibles de malformaciones humanas**, 6ª.ed. Editorial Elsevier, España, 2007. pp.64-65
89. Eynard A, Valentich M, Rosavio R. Histología y embriología del ser humano, Bases celulares y moleculares, 4ª.ed. Editorial Médica Panamericana, Argentina, 2008. pp.582-584
90. Bergman J, Blake K, Bakker M, du Marchie Sarvaas G, Free R, Van Ravenswaaij C. **Death in CHARGE syndrome after the neonatal period.** Clin Genet. 2010;77(3):232-40
91. Félix TM, Hanshaw BC, Mueller R, Bitoun P, Murray JC Am **CHD7 gene and non-syndromic cleft lip and palate.** J Med Genet A. 2006;1:140(19):2110-4
92. Pereira S. **Discrasias Sanguíneas Consideraciones generales y Manejo Odontológico.** Universidad del Zulia. Facultad de Odontología. Cátedra de Medicina Interna. 2003; pp.185-63
93. Proffit W, Fields H. **Ortopedia Contemporánea Teoría y Práctica.** 3ª ed, Editorial Harcourt: Mosby España, 2001. pp. 287-292
94. Varela M, **Ortodoncia Interdisciplinaria**, 3ª.ed. Editorial Ergon, España, 2005. pp. 642-655
95. Trigos I, Guzmán M, Figueroa L. **Análisis de la incidencia, prevalencia y atención del labio y paladar hendido en México**, Cirugía plástica. 2003;13;(1)35-39
96. Borges R, Correr L, Fernández A, Soares A, Soares C. **Enamel hypoplasia or amelogenesis imperfecta a restorative approach.** Braz J Oral Sci 2006;5(16):34-39
97. Alaniz A, María M; Pagliari I. **Enamel hypoplasia.** Asoc Odontol Argent; 1998 86(3):205-10



98. Ponce S, Morales I, Sánchez C, Garcés M. **Síndromes vinculados con la anodoncia**. Revista ADM Marzo-Abril 2010;66(2):62-64
99. Alvarez JO, Dieguez J, Caceda J, Navia MJ. **A longitudinal study of infant malnutrition and dental caries**. J Dent Res. 1991;70(special Issue):339.
100. Ríos Y, González E. **Paciente discapacitado. Normas para su atención en odontología**, Universidad Médica Santiago de Cuba, 2006.
101. Baines S, Hermann H. **Update on dental composite restorations**. JADA, 1994;687-701
102. Barber T, Luke L. Odontología pediátrica, 3ª.ed. Editorial Manual moderno, 1982: pp.142-17
103. Barrancos J. Operatoria Dental, 3ª.ed. Editorial Médica panamericana, 2006: pp.357-510
104. Graham J. **Manual de Síndrome de CHARGE para padres. Fisuras**, CHARGE Syndrome Foundation, Inc. Sección para médicos, 1999;1-3
105. Navarro E, Beltran I. **Diccionario terminológico de ciencias médicas**, 13ª.ed. Editorial Masson, 2005.
106. Passarge L. **Génética, texto y atlas**, 3ª.ed. Editorial Panamericana, 2007.
107. Mosby S. **Diccionario Mosby Pocket de Medicina, Enfermería y Ciencias de la salud**, 4ª.ed. Editorial Elsevier, España, 2005.