

Malformaciones Congénitas: Aspectos Generales y Genéticos

Congenital Malformations: General and Genetic Aspects

*Mariana Rojas & **Laura Walker

ROJAS, M. & WALKER, L. Malformaciones congénitas: aspectos generales y genéticos. *Int. J. Morphol.*, 30(4):1256-1265, 2012.

RESUMEN: Los defectos del desarrollo se pueden deber a malformaciones congénitas, deformaciones o disrupciones. El 10% de las malformaciones se atribuyen a causas ambientales el 25% a factores genéticos y el 65% a factores desconocidos probablemente de orden multifactorial. Existe un período de mayor susceptibilidad frente a los teratógenos que corresponde a la etapa donde se están formando la mayoría de los órganos y sistemas. La ingestión de plantas teratogénicas puede dar lugar a anomalías congénitas en los fetos de animales. Los pesticidas como DDT, la contaminación de las aguas por mercurio y los disruptores endocrinos afectan la embriogénesis de las distintas especies del reino animal. También se consideran como factores causantes de malformaciones a los agentes ambientales infecciosos y a algunos medicamentos. Los agentes físicos como los aumentos de temperatura, las condiciones de hipoxia y las radiaciones afectan a distintos organismos, desde los peces al ser humano. La genética de las malformaciones ha sido difícil de establecer, principalmente porque la mayor parte de ellas se caracteriza por presentar manifestaciones fenotípicas diversas, que en muchos casos aparentemente no están relacionadas y que son variables para los individuos afectados. Por otra parte, los estudios realizados indican que frecuentemente, en la determinación genética de las malformaciones participan varios genes y las interacciones de éstos con el ambiente, aunque determinaciones monogénicas se han podido establecer para unos pocos casos. Ilustramos aquí estos dos tipos contrastantes de determinación genética, a través de la descripción de los factores genéticos que estarían involucrados en los defectos del tubo neural y en el síndrome de CHARGE, respectivamente.

PALABRAS CLAVE: Malformaciones congénitas; Factores ambientales y genéticos; Defectos del tubo neural; Síndrome de CHARGE.

ASPECTOS GENERALES

Las anomalías congénitas incluyen no solo evidentes defectos estructurales, sino también defectos microscópicos, errores del metabolismo, trastornos fisiológicos y anomalías celulares y moleculares. Las anomalías mayores comprometen la función y la aceptabilidad social, las anomalías menores, en cambio, no representan problemas médicos ni cosméticos.

Los defectos al nacer se pueden deber a: 1) malformaciones congénitas que corresponden a defectos de los mecanismos biológicos del desarrollo tales como proliferación, diferenciación, migración celular, apoptosis, inducción, transformaciones epitelio-mesenchimáticas e interacciones tisulares; 2) deformaciones, se utiliza para designar la alteración de la forma o la posición de una estructura que se había formado normalmente, como es el caso de la tortícolis congénita del esternocleidomastoideo (cuello torcido), las deformaciones de los pies, la luxación congénita de ca-

dera y la escoliosis postural congénita; 3) disrupciones, este término se ocupa para indicar la ruptura de un tejido previamente normal, por ejemplo las fisuras faciales atípicas.

Muchos defectos del desarrollo no se expresan al momento del nacimiento, sino que aparecen en distintos momentos de la vida, por ejemplo solo la mitad de los casos de hidrocefalia y sólo el 6% de las estenosis de píloro se detectan al nacer, también es el caso de quistes del conducto tirogloso y alteraciones reproductivas que se evidencian desde la pubertad. Por esta razón se considera que la incidencia real es muy superior que la prevalencia al nacer (O'Rahilly & Müller, 1998).

Causalidad: se ha estimado que el 10% de las malformaciones son atribuibles a factores ambientales, el 25% a factores genéticos y el 65% a factores desconocidos probablemente de orden multifactorial.

* Laboratorio de Embriología Comparada, Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

** Laboratorio de Citogenética Evolutiva, Programa de Genética Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

CAUSAS AMBIENTALES

Un teratógeno es un factor que tiene un efecto adverso sobre el embrión. Aunque las anomalías génicas y cromosómicas pueden producir malformaciones congénitas, el término teratógeno se restringe sólo a los factores ambientales. La susceptibilidad de un embrión frente a distintos teratógenos depende de los siguientes aspectos:

1. El genotipo del conceptus y del modo con que éste interactúa con los factores ambientales. Diferentes especies o razas reaccionan de distinta manera frente a los mismos teratógenos que actúan con la misma potencia. Estas diferencias dependen entonces de la norma de reacción de los caracteres en análisis, la que está determinada por la constitución genética propia de las distintas razas o especies.
2. La etapa del desarrollo alcanzada en el momento en que actúa el teratógeno. Aunque en ningún período del desarrollo el embrión está libre de ser afectado, existe un período de máxima susceptibilidad que corresponde a la organogénesis. Los órganos más afectados serán aquellos donde la intensidad del desarrollo y de los procesos metabólicos es mayor.
3. La dosis administrada. La forma en que se manifestará la desviación del desarrollo normal aumenta de grado a medida que aumenta la dosis del teratógeno administrado. Las fluctuaciones van desde el no-efecto al nivel letal. Es importante destacar que los efectos de dos agentes teratogénicos administrados juntos se pueden sumar, aunque cuando son administrados por separado pueden no tener efecto alguno.

Hasta el inicio de la década de 1940, se creía que los defectos congénitos eran causados sólo por factores genéticos. Esto cambió cuando en Australia el Dr. Norman McAlister Gregg (Lancaster, 1996) descubrió que el virus de la rubéola que afectaba a las madres durante las primeras semanas de la gestación, provocaba en el embrión un síndrome representado por anomalías tales como cataratas, sordera y defectos cardiovasculares (Carlson, 2009).

Los factores ambientales son importantes como factores desencadenantes de anomalías multifactoriales. Es así como en la década de los años 50, Lenz relacionó los defectos de los miembros con el sedante talidomida (Lenz, 1992). Cuando las madres tomaban este medicamento durante la quinta a la octava semana de gestación, sus hijos presentaban amelia o meromelia, es decir, malformaciones de los miembros. Este fármaco había sido probado en conejos y no producía defectos, pero al utilizarlo en la especie humana generó malformaciones (Sadler, 2010).

En la especie humana y también en los bovinos, el período más sensible ante los teratógenos se extiende entre la tercera y la octava semana de edad post-fecundación. Esto se debe a que ésta es la etapa donde se están formando la mayoría de los órganos y sistemas. Después de la octava semana existe una menor sensibilidad a los teratógenos, y pueden presentarse malformaciones menores. En otras especies animales este período de mayor sensibilidad se relaciona con la formación de los primeros somitos y se extiende hasta el inicio del período fetal.

Los defectos del desarrollo se presentan en la especie humana y en las distintas especies animales con un fenotipo similar, sin embargo, las causas pueden ser distintas. En la Figura 1 podemos observar un cíclope de felino, uno de canino, otro de suino (cerdo) y uno humano. En las distintas especies se puede apreciar la presencia de una probóscide sobre un ojo único, el problema no es la ausencia de un ojo, sino la holoprosencefalia, es decir la existencia de un solo ventrículo nervioso central, en lugar de dos laterales. Se cree que en las especies de animales, esta malformación se debe a la acción de plantas teratogénicas.

También es preciso reconocer que las distintas razas de animales tienen distintas susceptibilidades para presentar uno u otro defecto congénito. Por ejemplo, la raza de perros rhodesanos presenta frecuentemente quistes dermoides; la cepa de ratones A/J presenta fisura velopalatina, y los cerdos son los que presentan mayor número de malformaciones congénitas.

La ingestión por el ganado de plantas teratogénicas (géneros *Veratrum*, *Lupinus*, *Astragalus*, *Oxytropis* y *Conium*) puede dar lugar a anomalías congénitas en los fetos, dependiendo del momento concreto de la gestación en la que se ingieran. La inducción de malformaciones congénitas por estas plantas ha sido demostrada en ovinos, vacunos, caprinos, pollos, conejos, ratas e incluso, potros. La ingestión de *Veratrum californicum*, planta que contiene numerosos alcaloides, produce malformaciones de la cabeza, con aparición de ciclópea, microftalmia, anoftalmia, maxilar superior acortado y aparición de proboscis dorsal al ojo único. Las distintas especies de *Lupinus* contienen alcaloides como la anagirina, que producen malformaciones en bovinos cuando se ingieren entre los días 40 y 70 de la gestación. Estas malformaciones están caracterizadas por la aparición de miembros rígidos, torcidos y curvados (artrogriposis), cifosis, escoliosis, tortícolis, paladar hendido. *Astragalus* y *Oxytropis*, conocidas como hierbas locas, producen abortos o fetos malformados en ovinos, bovinos y equinos, los que presentan curvatura o rigidez de las extremidades, aplasia de la mandíbula y flexiones de los carpos por contracción de los tendones. *Conium maculatum* (cicu-



Fig. 1. Cíclopes caracterizados por un ojo central y una probosis sobre éste. A. Gato (*Felix catus*); B. Perro (*Canis familiaris*); C. Cerdo (*Sus scrofa*); D. Humano.

ta mayor) contiene alcaloides, los que producen defectos a nivel de las extremidades, rotación de los miembros, flexión permanente del carpo, así como, labio y paladar hendidos (Gázquez Ortiz, 1991).

Carson (1962), señaló que los pesticidas como el DDT estaban destruyendo la vida silvestre, en especial la de las aves costeras. El DDT causaba el adelgazamiento de las cáscaras de los huevos, por lo que las aves solían romper sus huevos cuando los empollaban. Por estas afirmaciones la investigadora fue considerada como una fanática por la

industria química de la agricultura. Más adelante, cuando también se encontraron en peligro los halcones peregrinos y las águilas calvas por efecto del adelgazamiento de los huevos, el uso de ese pesticida fue prohibido en Estados Unidos (Cooke, 1973). Posteriormente se ha relacionado el vertido de contaminantes que tenían DDT, DDE y otros bifenilos policlorados en el Lago de La Florida, con una disminución del 90 % en la tasa de nacimientos de cocodrilos y la reducción del tamaño del pene en los machos de estas especies, y también con la feminización que se produce en peces trucha arcoiris (Gilbert, 2005).

Igualmente se debe destacar que los factores ambientales afectan no sólo a las distintas especies del reino animal sino también a la especie humana. En Minamata, Japón, se observó en la década de los años 50, que las aves costeras aparecían muertas en las playas, lo mismo sucedió con algunas mascotas. Paralelamente en ese período de tiempo ocurrió que muchas mujeres que estaban embarazadas tuvieron hijos con malformaciones del sistema nervioso, especialmente parálisis cerebral. Recién en 1968, el gobierno japonés anunció oficialmente que la causa de la enfermedad era la ingestión de peces y de mariscos contaminados de mercurio provocado por los vertidos de la empresa petroquímica Chisso. En los primeros años las concentraciones del metal líquido en el agua no fueron muy elevadas y se pensó que no habría impacto ambiental. Lamentablemente no se consideró que microorganismos y peces concentran mercurio en sus tejidos, generando sales de gran toxicidad. Así, al consumir peces que habían vivido en aguas que contenían mercurio, las mujeres embarazadas ingirieron también este metal concentrado, el que es tóxico para el embrión (Ruda, 2008).

Los disruptores endocrinos son sustancias químicas capaces de alterar el equilibrio hormonal, pudiendo provocar diferentes efectos adversos sobre la descendencia de las personas y animales. El estrógeno sintético dietilbestrol (DES), que se usaba para prevenir el aborto, determinó que las hijas de mujeres tratadas con este medicamento manifestaran carcinomas de vagina y del cuello uterino, pubertad precoz, y que tuvieran hijos que presentaron criptorquidia y deformación de órganos reproductores (Thonneau *et al.*, 2003; Ivell & Hartung, 2003).

La vitamina A y los retinoides son teratógenos clásicos. La dosis diaria recomendada de vitamina A en los suplementos nutricionales farmacéuticos es de 8.000 UI. Se ha reportado también que aquellos casos en los cuáles, mujeres embarazadas utilizaron el fármaco retinol para tratar el acné, sus hijos nacieron con defectos faciales. Por otra parte en la naturaleza, un pesticida similar al ácido retinoico originaría ranas deformes (Gilbert).

Se deben considerar también los agentes ambientales infecciosos.

Virus: Son verdaderas bolsas de información genética, ya que están constituidos solo por ácidos nucleicos y proteínas. Estos pueden proliferar dentro de las células embrionarias hasta producir su ruptura o bien pueden incorporar su información genética al genoma del embrión, determinando síntesis de proteínas que pueden ser dañinas para este. La panleucopenia felina del gato y la peste porcina producen defectos cerebelosos. El virus del Herpes II produce malformaciones encefálicas y oculares en el embrión de perro, El virus de la rubéola en el conejo produce defectos cardíacos y oculares y en el embrión humano produce cataratas, sordera y defectos cardiovasculares.

Bacterias: Éstas no atraviesan la barrera placentaria por lo cual deben infectar primero a la placenta, lo que hace que lleguen a los tejidos fetales cuando ya ha terminado el período de organogénesis.

Parásitos: Tampoco atraviesan la placenta, lo que hace que alcancen los tejidos en el período fetal. Pueden causar lesiones graves cuando se localizan en el Sistema Nervioso Central.

Agentes químicos. Entre éstos están los medicamentos y sustancias químicas. Prácticamente todas las drogas tienen efecto teratógeno en animales de laboratorio, pero algunas ejercen este efecto sólo cuando se usan en dosis altas. Importantes son aquellos que producen anomalías cuando se utilizan en dosis terapéuticas, por ejemplo algunos medicamentos como cloranfenicol, tetraciclinas, ácido valproico, antidiabéticos y barbitúricos y además tranquilizantes, pesticidas, drogas que producen adicción (heroína, LSD y alcohol). (Tabla I).

Tabla I. Medicamentos teratógenos.

| Agente | Función | Estructuras y especies afectadas |
|---|---------------------------------|--|
| Antagonistas del ácido fólico (Aminopterina y pirimetamina) | Antimiotótico y antiparasitario | Embriotóxico. Perro y oveja, |
| Tetraciclina | Antibiótico | Dientes y esqueleto. Todas las especies. |
| Griseofulvina | Antimiotótico | Cabeza, encéfalo, paladar y esqueleto. Gato, perro y equino. |
| Corticosteroides | Hormona esteroidea | Paladar, miembros. Varias especies. |
| Andrógenos | Hormona esteroidea | Masculinización. Todas las especies. |
| Fenitoína (fenilhidantoína) | Anticonvulsivante | Hendidura palatina. Gato. |
| Vitamina A | Metabolito esencial | Tubo neural, corazón y miembros. Todas las especies. |
| Talidomida | Sedante | Retraso del crecimiento. Perro. Defectos intestinales. Cerdo Defecto desarrollo de los miembros. Humano. |

Tabla II. Tasas de prevalencia al nacimiento de anencefalia y espina bífida en Chile, en períodos pre- fortificación (años 1990- 2000) y post - fortificación (años 2001- 2002) de la harina de trigo con ácido fólico (López-Camelo *et al.*, 2005).

| | Años 1990 – 2000 | | Años 2001– 2002 | |
|---------------|---------------------------------|-------------|---------------------------------|-------------|
| | Total nacimientos en el período | Tasa | Total nacimientos en el período | Tasa |
| Anencefalia | 176.958 | 8,19/10.000 | 113.268 | 3,18/10.000 |
| Espina bífida | 176.958 | 9,32/10.000 | 113.268 | 4,77/10.000 |

Agentes físicos. Entre éstos tenemos los aumentos de temperatura, las condiciones de hipoxia y las radiaciones ionizantes. Se ha visto que la hipoxia tiene un efecto teratogénico en el desarrollo de los embriones de salmón, generando malformaciones de la columna vertebral, retardo en el desarrollo embrionario y en el crecimiento post-eclosión, como también alteraciones del sistema nervioso (Castro *et al.*, 2011); lo mismo sucede con los aumentos de temperatura que sean superiores a 10°C tanto para ovas como alevines. Estas variables físicas también generan defectos en la especie humana.

ASPECTOS GENÉTICOS

Las malformaciones congénitas son la primera causa de mortalidad infantil en los países desarrollados y una de las causas principales de problemas de la salud en los niños que sobreviven a ellas (Greene *et al.*, 2009). La genética de las malformaciones ha sido difícil de establecer, principalmente porque la mayor parte de ellas se caracteriza por presentar manifestaciones fenotípicas diversas, que en muchos casos aparentemente no están relacionadas y que son variables para los individuos afectados. Por otra parte, los estudios indican que frecuentemente, en la determinación genética de las malformaciones intervienen varios genes y las interacciones de éstos con el ambiente. Para otros casos, en cambio, se ha descubierto que ellas tienen una determinación monogénica y que las diversas manifestaciones fenotípicas se producen por efectos pleiotrópicos de un gen.

Describimos a continuación dos formas diferentes y contrastantes de determinación genética de malformaciones congénitas: una en la que participarían muchos genes y sus interacciones con el ambiente, se postula que ocurre en los defectos del tubo neural (DTNs), y otra en que la determinación genética se atribuye a un único gen que tendría un efecto pleiotrópico, al que se responsabiliza como el causante de los múltiples fenotipos alterados presentes, como sería el caso del síndrome de CHARGE.

Determinación Genética de los Defectos del Tubo Neural (DTNs).

Los DTNs constituyen un grupo común de anomalías del sistema nervioso central que están entre las malformaciones congénitas más comunes y de consecuencias más graves para el individuo que las padece y para sus familiares. La incidencia mundial de estas anomalías fluctúa entre 1,0 a 10,0 por 1.000 nacimientos (Au *et al.*, 2010), registrándose diferencias étnicas y geográficas. Surgen cuando el tubo neural, precursor embrionario del cerebro y de la médula espinal, fracasa en cerrarse durante la etapa de la neurulación, entre los días 23 a 25 de la gestación, es decir, cuando aún el diagnóstico de embarazo suele ser incierto.

Un DTN puede afectar las estructuras que constituyen el cerebro y/o la columna vertebral. Los dos tipos más importantes de DTN son la anencefalia, es decir, la ausencia parcial o completa del cerebro, con un daño muy extenso que determinará que el niño sea un mortinato o fallezca muy luego después del nacimiento, y la espina bífida, en que hay un cierre incompleto de la columna vertebral que requiere de cirugía para cubrir y prevenir daños subsecuentes. Estos niños pueden evolucionar con hidrocefalia, tener diversos grados de compromiso motor y sensitivo en sus extremidades inferiores y problemas de continencia urinaria y digestiva. Como secuelas pueden presentar trastornos de aprendizaje y, en algunos casos, retraso mental.

Sin embargo, a pesar de la alta prevalencia de estas anomalías y de sus traumáticas consecuencias para los individuos afectados y sus familias, las causas de los DTNs son aún poco comprendidas. Se cree que tanto factores genéticos como ambientales contribuyen a la etiología de estas malformaciones. El componente genético queda en evidencia por el alto riesgo de recurrencia que presentan los parientes de los afectados (Harris & Juriloff, 2007). La identificación de los factores genéticos de riesgo para DTNs, es difícil debido a la multiplicidad de genes participantes en el proceso de neurulación y a la importancia de las interacciones genético - ambientales en estas malformaciones.

Los estudios genéticos para investigar genes candidatos en cohortes de pacientes, se han centrado en los genes que intervienen en el metabolismo del ácido fólico (AF). Entre estos genes, el principal foco de atención ha estado puesto en el gen MTHFR que codifica para la enzima 5,10-metilen tetrahidrofolato reductasa, la que regula la remetilación de la homocisteína en el ciclo del AF. Esto principalmente porque se ha encontrado asociación entre polimorfismos de este gen y un aumento de riesgo para DTNs en poblaciones europeas (Frost *et al.*, 1995).

Los folatos tienen dos efectos biológicos conocidos: a) actúan como cofactores de enzimas que son esenciales para la síntesis del ADN y ARN, y b) son necesarios para la transferencia de grupos metilo en el ciclo de metilación de los aminoácidos, un paso fundamental en la reconversión de homocisteína en metionina (Bloom *et al.*, 2006). Mutaciones en MTHFR dificultarían entonces la síntesis de ácidos nucleicos o impedirían la conversión de homocisteína a metionina, con la consiguiente acumulación de metabolitos embriotóxicos, causando alteraciones en la embriogénesis en un punto crítico del cierre del tubo neural (Cortés *et al.*, 2000). Sin embargo, ni este gen ni ningún otro gen específico relacionado con el metabolismo del AF, ha podido ser implicado como un determinante principal de riesgo para DTNs en el hombre (Au *et al.*).

De una manera similar, también se han investigado los genes humanos homólogos a los más de 200 genes que en el ratón son causantes de DTNs (Harris & Juriloff), obteniéndose hasta ahora resultados limitados. Los análisis de secuencias de estos genes candidatos han revelado la existencia de mutaciones en algunos genes, pero cada una de ellas ha mostrado estar restringida a un pequeño número de pacientes.

Entre los factores ambientales, la cantidad de ácido fólico proporcionada por la dieta, desempeña un papel importante en la determinación del riesgo de DTNs (Bloom *et al.*; Beaudin *et al.*, 2007). Así, se ha demostrado que la suplementación de la dieta materna con AF durante el período periconcepcional y/o durante la gravidez, reduce la frecuencia de los DTNs u ocurrencia de tener un hijo con defectos de cierre del tubo neural (Czeizel & Dudás, 1992; Berry *et al.*, 1999). En cambio a la inversa, en algunas madres de fetos con DTNs se han observado dietas que contemplan reducción de AF y/o aumento de homocisteína, variables consideradas como factores de riesgo para DTNs (Kirke *et al.*, 1993; Mills *et al.*, 1995).

Las estrategias aceptadas para aumentar el consumo de AF en las embarazadas son: 1) promover el consu-

mo de alimentos ricos en AF, 2) suplementar con AF los polivitamínicos que se recetan a las embarazadas y 3) fortificar los alimentos de consumo masivo con AF. Para las dos primeras estrategias existen dificultades prácticas en su aplicación, debido a los hábitos alimentarios de la población y al gran porcentaje de embarazos no planificados, respectivamente. La fortificación de alimentos, entre ellos la harina de trigo destinada a la fabricación de pan, ofrece en cambio la ventaja de cubrir una gran población a bajo costo y ha demostrado tener eficacia para disminuir los defectos del tubo neural (López-Camelo *et al.*, 2005; Hertrampf & Cortés, 2008).

En 1992 el Servicio de Salud Pública de EE.UU recomendó que todas las mujeres en edad fértil y que pudieran embarazarse, recibieran 400 µg diarios de ácido fólico. Actualmente, parece estar demostrado que la administración periconcepcional de 400 µg (0,4 mg) diarios de AF, previene la ocurrencia del 50% de los defectos de cierre del tubo neural, y dosis diarias 10 veces mayores (4 mg) evitan hasta el 70% de sus recurrencias, en caso de haber antecedentes de un hijo con DTN (MRC Vitamin Study Research Group, 1991; Czeizel, 1993).

En el período que va desde 1967 a 1999, la tasa de DTNs en Chile fue de 17,03 por 10.000 nacimientos, lo que constituye una tasa de prevalencia significativamente mayor a la encontrada para el resto de los países latinoamericanos (14,88 por 10.000 nacimientos) en el mismo período (Nazer *et al.*, 2001). Desde el 1° de enero del 2000 y por disposición del Ministerio de Salud, se está fortificando en Chile la harina de trigo usada en la fabricación del pan con 220 µg de AF por cada 100 g de harina, con el objeto de prevenir la ocurrencia y recurrencia de DTN en la población. Como hay 83 g de harina en cada 100 g de pan, y como el consumo medio de pan en Chile es de por lo menos 200 g por persona por día, esta concentración resultaría en una suplementación de 364 µg diarios de AF, cantidad que se aproxima a los 400 µg diarios, recomendados para la prevención de los DTN por el Servicio de Salud Pública de EE.UU.

Diferentes estudios comparativos de las tasas de prevalencia al nacimiento de los DTNs en Chile entre los períodos pre - fortificación y post - fortificación con AF de la harina de trigo, muestran que en el período post - fortificación estas tasas se redujeron aproximadamente en un 50% (Hertrampf & Cortés, 2004; Nazer *et al.*, 2007). López-Camelo *et al.*, informaron específicamente que las tasas de prevalencia se redujeron en un 51% para espina bífida y en un 42% para anencefalia en el período post -fortificación, años 2001 – 2002, respecto al período pre- fortificación, años 1990 – 2000 (Tabla II).

Para la población chilena se ha informado también de una alta frecuencia de polimorfismos para la enzima metilen tetrahidrofolato reductasa, codificada por el gen MTHFR (Nitsche *et al.*, 2003). Así, una condición genética predisponente, asociada a una ingesta inadecuada de folatos, podrían ser responsables de a lo menos el 50% de los DTNs en Chile (Corral *et al.*, 2006).

Determinación Genética del Síndrome de CHARGE.

CHARGE fue inicialmente denominado como “asociación de CHARGE”, pero la denominación más apropiada y actualmente en uso, es la de “síndrome de CHARGE” ya que este se caracteriza por la presencia de un patrón de anomalías múltiples que están patogenéticamente relacionadas.

Este síndrome (OMIM #214800) es un desorden muy poco frecuente con una incidencia de 1:10.000 nacimientos (Jongmans *et al.*, 2006; Lalani *et al.*, 2006). La mayor parte de los casos son esporádicos, pero en algunas ocasiones se ha encontrado transmisión familiar desde un padre levemente afectado.

La definición clínica del síndrome ha ido cambiando con el tiempo. El patrón de anomalías que lo caracteriza fue definido formalmente por Pagon *et al.* (1981), quien acuñó además la acronimia de CHARGE para resumir sus principales características clínicas (Tabla III). Posteriormente se han encontrado nuevos caracteres anómalos para el síndrome, tales como, rasgos faciales dismórficos y disfunción romboencefálica. Aunque varias de estas anomalías son compartidas por otros síndromes de anomalías múltiples, el síndrome de CHARGE es considerado único respecto a la combinación de sus características (Tabla III), que incluyen defectos del oído externo e interno y colobomas oculares (Zentner *et al.*, 2010).

La expectativa de vida de los pacientes con síndrome de CHARGE varía ampliamente, desde individuos que no viven más allá de 5 días (Issekutz *et al.*, 2005) hasta otros que alcanzan los 46 años de edad (Jongmans *et al.*). Análisis recientes de la tasa de supervivencia de niños con CHARGE mostraron que ésta es de un 70% a los 5 años y que la tasa más alta de mortalidad se produce en el primer año de vida (Blake *et al.*, 1998).

Utilizando la técnica de GCH microarray, Vissers *et al.* (2004) responsabilizaron a las mutaciones en el gen *CDH7*, localizado en el cromosoma 8 (8q12.1), como causantes del síndrome en aproximadamente 2/3 de los pacientes analizados con diagnóstico clínico de CHARGE. Actualmente se han caracterizado diversas mutaciones a lo largo de todo el gen *CDH7*, las que han resultado ser mutaciones sin sentido, de sentido erróneo y de sitios de splicing. La mayor parte de las mutaciones encontradas predicen pérdida de función, ya que probablemente conducen a la síntesis de un ARNm aberrante que se degradaría. Por lo que, la haploinsuficiencia para *CDH7* es el mecanismo patogénico que con mayor probabilidad subyace al síndrome de CHARGE (Bosman *et al.*, 2005; Hurd *et al.*, 2007).

El gen *CDH7* tiene un tamaño de 188 kb y está formado por 38 exones (37 codificantes y 1 no codificante) que tienen la información para la proteína CDH7 formada por 2.997 aminoácidos. Esta proteína es una helicasa de cromodominio que se une al ADN y pertenece a una familia de proteínas evolutivamente conservadas, compuesta en vertebrados por al menos 9 miembros (CDH1-CDH9). Estas proteínas desempeñarían un papel importante en la organización y actividad transcripcional de la cromatina y actuarían modificando la estructura de la cromatina y alterando así el acceso del aparato transcripcional al ADN (Woodage *et al.*, 1997).

Tabla III. Alteraciones asociadas al síndrome de CHARGE.

| Síndrome de CHARGE | | |
|--------------------|--------------------------------------|---|
| C | Coloboma ocular | Anomalías oculares, van desde el típico coloboma de iris que no impide la visión hasta anoftalmia |
| H | Heart malformations | Anormalidades cardíacas, como tetralogía de Fallot y persistencia del conducto arterioso y defectos de los tabiques interatrial e interventricular. |
| A | Atresia choanae | Atresia de coanas, característica importante para el diagnóstico ya que frecuentemente es la que conduce a la sospecha del síndrome. Puede ser ósea o membranosa unilateral o bilateral. |
| R | Retard of growth and/ or development | Retardo del crecimiento y/o del desarrollo, por anomalías de la hormona del crecimiento, infecciones frecuentes y dificultades para alimentarse. |
| G | Genital anomalies | Anormalidades genitales, en mujeres puede presentarse hipoplasia de genitales externos hasta atresia de útero, cérvix y vagina; en varones puede haber agenesia de pene, micropene, hipospadia y criptorquidia. |
| E | Ear malformations | Malformaciones del oído, son el síntoma más frecuente (80-100% de los casos), presentándose alteraciones del oído externo, medio e interno, que incluyen agenesia de conductos semicirculares e hipoacusia. |

Las proteínas CDH1, CDH3 y CDH4, emparentadas cercanamente con CDH7, contribuyen a la remodelación de los nucleosomas y a la desacetilación de las histonas durante el proceso de transcripción. Si bien la función de la proteína CDH7 todavía no es del todo conocida, se ha demostrado recientemente que es una proteína nuclear que está físicamente asociada a la cromatina (Schachen *et al.*, 2006). El total de evidencias disponibles sugiere que CDH7 es un elemento regulatorio de la transcripción y que en esta calidad podría afectar un gran número de pasos en el desarrollo, explicando así la naturaleza pleiotrópica del gen (Salanville & Verloes, 2007).

Desde que en el año 2004 se descubrió que el gen *CDH7* es el causante del síndrome de CHARGE, diversos

estudios han intentado definir la correlación genotipo – fenotipo para este síndrome y determinar la contribución total de las mutaciones de *CDH7* a las diversas características de CHARGE. Zentner *et al.*, analizaron 379 pacientes clínicamente diagnosticados como CHARGE, algunos de los cuales eran positivos y otros negativos para mutaciones en *CDH7*. La mayoría de estos pacientes (67%) presentaban mutaciones patogénicas en *CDH7*, sin embargo 33 % de los pacientes CHARGE no tenían mutaciones identificables en *CDH7*, permaneciendo así la etiología del síndrome indeterminada para estos casos. Los autores proponen que estos casos podrían explicarse por mutaciones en regiones no codificantes de *CDH7*, no detectables por la metodología empleada, o en elementos regulatorios críticos localizados fuera del gen.

ROJAS, M. & WALKER, L. Congenital malformations: general and genetic aspects. *Int. J. Morphol.*, 30(4):1256-1265, 2012.

SUMMARY: Developmental defects may be due to congenital malformations, deformations or disruptions; 10% of malformations are caused by environmental factors, 25% by genetics factors and 65% are due to unknown multifactorial problems. There is a developmental period of greater susceptibility to teratogens, which corresponds to the stages when most organs and systems are being formed. Ingestions of teratogenic plants may result in congenital anomalies in animal fetuses. Pesticide such as DDT, water contamination with the Hg and the endocrine disrupters affect embryogenesis of different animal species. As factors that provoke malformations there are environmental agents, infections and some drugs. Physical agents such as increased temperature, hypoxic conditions and radiation, affect different organisms from fishes to human. Genetic of malformations have been difficult to establish, mainly because most of them are characterized by diverse phenotypic aspects, apparently not related and variable for the different affected organisms. On the other hand, studies realized indicate that frequently in the genetic determination of malformations several genes and their interactions with the environment are involved, although it has been possible to establish monogenic determination for a few cases. Here we contrast these two types of genetic determination, describing the genetic factors involved in the neural tube defects and the CHARGE syndrome, respectively.

KEY WORDS: Congenital malformations; Environmental and genetic factors; Neural tube defects; CHARGE syndrome.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Au, K. S.; Ashley-Koch, A. & Northrup, H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. *Dev. Disabil. Res. Rev.*, 16(1):6-15, 2010.
- Beaudin, A. E. & Stover, P. J. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression. *Birth Defects Res. C. Embryo. Today*, 81:183–203, 2007.
- Berry, R. J.; Li, Z.; Erickson, J. D.; Li, S.; Moore, C. A.; Wang, H.; Mulinare, J.; Zhao, P.; Wong, L.Y.; Gindler, J.; Hong, S.X. & Correa, A. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N. Engl. J. Med.*, 341(20):1485-90, 1999.
- Blake, K. D.; Davenport, S. L.; Hall, B. D.; Hefner, M. A.; Pagon, R. A.; Williams, M. S.; Lin, A. E. & Graham, J. M. Jr. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. *Clin. Pediatr. (Phila.)*, 37(3):159-73, 1998.
- Bloom, H. J.; Shaw, G. M.; den Heijer, M. & Finnell, R. H. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat. Rev. Neurosci.*, 7(9):724-31, 2006.
- Bosman, E. A.; Penn, A. C.; Ambrose, J. C.; Kettleborough, R.; Stemple, D. L. & Steel, K. P. Multiple mutations in mouse *Chd7* provide models for CHARGE syndrome. *Hum. Mol. Gene.*, 14(22):3463-76, 2005.
- Carlson, B. *Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. 4^a ed. Elsevier, 2009.
- Carson, R. *Silent Spring*. Boston, Houghton Mifflin, 1962.
- Castro, R.; Bustos-Obregón, E. & Rojas, R. M. Hipoxia like an ethiology factor in vertebral column deformity of salmon (*Salmo salar*). *Aquaculture*: 316(4):13-9, 2011.
- Cooke, A.S. Shell thinning in avian eggs by environmental pollutants. *Environ. Pollut.*, 4:85-152, 1973.

- Corral, E.; Moreno, R.; Pérez, G.; Ojeda, M. E.; Valenzuela, H.; Reascos, M. & Sepúlveda W. Defectos congénitos craneoencefálicos: variedades y respuesta a la fortificación de la harina con ácido fólico. *Rev. Méd. Chile*, 134:1129-34, 2006.
- Cortés, M. F.; Hirsch, B. S. & De la Maza, M. P. Importancia del ácido fólico en la medicina actual. *Rev. Med. Chile*, 128(2):213-20, 2000.
- Czeizel, A.E. Prevention of congenital abnormalities by periconceptional multivitamin supplementation. *Brit. Med. J.*, 306:1645-8, 1993.
- Czeizel, A. E. & Dudas, I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.*, 327:1832-5, 1992.
- Frosst, P.; Blom, H. J.; Milos, R.; Goyette, P.; Sheppard, C. A.; Matthews, R.G.; Boers, G.J.; den Heijer, M.; Kluijtmans, L. A. J.; van den Heuve, L. P. & Rozen, R. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.*, 10:111-3, 1995.
- Gázquez Ortiz, A. *Patología Veterinaria*. Madrid, Editorial Interamericana McGraw-Hill, 1991.
- Gilbert, S. F. *Biología del Desarrollo*. 7° ed. Editorial Médica Panamericana, 2005.
- Greene, N. D.; Stanier, P. & Copp, A. J. Genetics of human neural tube defects. *Hum. Mol. Genet.*, 18(R2):R113-29, 2009.
- Harris, M. J. & Juriloff, D. M. Mouse mutants with neural tube closure defects and their role in understanding human neural tube defects. *Birth Defects Res. A Clin. Mol. Teratol.*, 79:187-210, 2007.
- Hertrampf, E. & Cortés, F. Folic acid fortification of wheat flour: Chile. *Nutr. Rev.*, 62(6):S44-9, 2004.
- Hertrampf, E. & Cortés, F. National food-fortification program with folic acid in Chile. *Food Nutr. Bull.*, 29(2 Suppl):S231-7, 2008.
- Hurd, E.; Capers, P.; Blauwkamp, M.; Adams, M.; Raphael, Y.; Poucher, H. & Martin, D. Loss of Chd7 function in gene-trapped reporter mice is embryonic lethal and associated with severe defects in multiple developing tissues. *Mamm. Genome*, 18(2):94-104, 2007.
- Issekutz, K. A.; Graham, J. M. Jr.; Prasad, C.; Smith, I. M. & Blake, K. D. An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study. *Am. J. Med. Genet. A.*, 133A(3):309-17, 2005
- Ivell, R. & Hartung, S. The molecular basis of cryptorchidism. *Mol. Hum. Reprod.*, 9:175-81, 2003.
- Jongmans, M. C.; Admiraal, R. J.; van der Donk, K. P.; Vissers, L. E.; Baas, A. F.; Kapusta, L.; van Hagen, J. M.; Donnai, D.; de Ravel, T. J.; Veltman, J. A.; Geurts van Kessel, A.; De Vries, B. B.; Brunner, H. G.; Hoefsloot, L. H. & van Ravenswaaij, C. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the *CHD7* gene. *J. Med. Genet.*, 43(4):306-14, 2006.
- Kirke, P. N.; Molloy, A. M.; Daly, L. E.; Burke, H.; Weir, D. G. & Scott, J. M. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q. J. Med.*, 86:703-8, 1993.
- Lalani, S. R.; Safiullah, A. M.; Fernbach, S. D.; Harutyunyan, K. G.; Thaller, C.; Peterson, L. E.; McPherson, J. D.; Gibbs, R. A.; White, L. D.; Hefner, M.; Davenport, S. L.; Graham, J. M.; Bacino, C. A.; Glass, N. L.; Towbin, J. A.; Craigen, W. J.; Neish, S. R.; Lin, A. E. & Belmont, J. W. Spectrum of *CHD7* mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am. J. Hum. Genet.*, 78(2):303-14, 2006.
- Lancaster, P. *Gregg, Sir Norman McAlister (1892 - 1966) In: Australian Dictionary of Biography*. Melbourne University Press, 1996. V. 14.
- López-Camelo, J. S.; Orioli, I. M.; da Graça Dutra, M.; Nazer-Herrera, J.; Rivera, N.; Ojeda, M. E.; Canessa, A.; Wettig, E.; Fontannaz, A. M.; Mellado, C. & Castilla, E. E. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am. J. Med. Genet. A.*, 135(2):120-5, 2005.
- Mills, J. L.; McPartlin, J. M.; Kirke, P. N.; Lee, Y. J.; Conley, M. R.; Weir, D. G. & Scott, J. M. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural- tube defects. *Lancet*, 345:149-51, 1995.
- MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of Neural Tube Defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet.*, 338:131-5, 1991.
- Nazer, J., López-Camelo, J. & Castilla, E. ECLAMC: Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latinoamérica. *Rev. Med. Chile*, 129(5): 531-539, 2001.
- Nazer, J.; Cifuentes, L.; Aguila, A.; Juárez, M. E.; Cid, M. P.; Godoy, M. L.; García, K. & Melibosky, F. Efecto de la fortificación de la harina con ácido fólico sobre la evolución de las tasas de prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en los hospitales chilenos del ECLAMC. *Rev. Méd. Chile*, 135:198-204, 2007.
- Nitsche, F.; Alliende, M. A.; Santos, J. L.; Pérez, F.; Santa María, L.; Hertrampf, E. & Cortés, F. Frecuencia del polimorfismo C677T de la 5,10-metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) en mujeres chilenas madres de afectados con espina bífida y en controles normales. *Rev. Méd. Chile*, 131:1399-404, 2003.

O'Rahilly, R. & Müller, F. *Embriología y Teratología Humanas*. Editorial Masson, S.A., 1998.

Pagon, R.A.; Graham, H.M.; Zonana, J. & Yong, S.L. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J. Pediatr.*, 99(2):223-7, 1981.

Ruda, A. *El Daño Ecológico Puro. La responsabilidad civil por el deterioro del medio ambiente, con especial atención a la Ley 26/2007 de 23 octubre de Responsabilidad Medioambiental*. Editorial Aranzadi, 2008.

Sadler, T. W. *Langman Embriología Médica*. 11ª ed. Lippincott Williams and Wilkins. Wolters Kluwer health, 2010.

Sanlaville, D. & Verloes, A. CHARGE syndrome: an update. *Eur. J. Hum. Genet.*, 15(4):389-99, 2007.

Schachen, P. C.; Tie, F.; Lalani, S. R.; Belmont, J. W. & Collins, F. S. The CHD7 protein, mutated in CHARGE syndrome, binds to specific sites on chromatin (A19). *Am. J. Med. Genet.*, 79(suppl. 1):20, 2006.

Thonneau, P.; Candia, P. & Mieusset, R. Cryptorchidism: incidence, risk factors and potential role of environment. *J. Androl.*, 24(2):155-62, 2003.

Vissers, L. E.; van Ravenswaaij, C. M.; Admiraal, R.; Hurst, J. A.; de Vries, B. B.; Janssen, I. M.; van der Vliet, W. A.; Huys, E. H.; de Jong, P. J.; Hamel, B. C.; Schoenmakers, E. F.; Brunner, H. G.; Veltman J. A. & van Kessel, A. G. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat. Genet.*, 36(9):955-77, 2004.

Woodage, T.; Basrai, M. A.; Baxevanis, A. D.; Hieter, P. & Collins, F. S. Characterization of the CHD family of proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 94:11472-7, 1997.

Zentner, G. E.; Layman, W. S.; Martin, D. M. & Scacheri, P. C. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. *Am. J. Med. Genet., Part A* 152A: 674-86, 2010

Dirección para correspondencia:
Dra. Mariana Rojas R.
Laboratorio de Embriología Comparada
Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo
Facultad de Medicina, ICBM,
Universidad de Chile
CHILE

E-mail: dramrojas@hotmail.com

Recibido : 24-03-2012

Aceptado: 18-08-2012