

ASSOCIAÇÃO DE CHARGE

M. J. COSTEIRA, I. RUIVO, C. MIGUEL, P. FERREIRA, A. ALMEIDA,
I. AZEVEDO, G. SILVA, A. AGUIAR
Serviço de Pediatria. Hospital de S. João. Porto.

RESUMO

A atresia das coanas é uma malformação congénita que pode surgir isolada ou associada a outras alterações. No caso da associação de CHARGE, pode coexistir com colobomas, cardiopatia, atraso do desenvolvimento/crescimento ou anomalias do sistema nervoso central, alterações nos genitais e/ou hipogonadismo, malformações das orelhas e/ou surdez. Os autores apresentam três recém-nascidos com associação de CHARGE e revêm os critérios de diagnóstico.

SUMMARY

CHARGE Association: three clinical cases

Posterior choanal atresia is a congenital malformation which can occur isolated or in combination to additional malformations. In CHARGE association the other anomalies are: coloboma, heart disease, retarded development/growth or central nervous system abnormalities, genital hypoplasia or hypogonadism and ear abnormalities or deafness. The authors present three cases of CHARGE association and they also review the clinical findings required for the diagnosis.

INTRODUÇÃO

A associação de CHARGE é uma entidade, descrita por Pagon *et al* em 1981¹, que inclui como características *major*: Coloboma, cardiopatia (Heart disease), atresia das coanas, atraso do desenvolvimento, do crescimento ou anomalias do sistema nervoso central (retarded development), alterações dos genitais (genital hypoplasia) e anomalias dos pavilhões auriculares e/ou surdez (ear anomalies). Foram descritas também outras malformações associadas: alterações da linha média e agenesia do corpo caloso, dismorfias faciais, paralisia facial, alterações da deglutição, malformações renais, alterações das extremidades, entre outras^{1,3,6,8-11}.

Os autores apresentam três recém-nascidos em que foi identificada a associação de CHARGE. A suspeita inicial nos três casos foi motivada pelo início de dificuldade respiratória logo após o nascimento, com impossibilidade de progressão da sonda naso-gástrica.

CASO CLÍNICO 1

F.M.F.S.S., sexo masculino, caucasiano, segundo filho

de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos, gestação de 40 semanas, vigiada e sem intercorrências, parto por ventosa, Apgar 8-10 ao 1º e 5º minutos respectivamente e somatometria no P 25-50. Ao exame objectivo inicial apresentava as seguintes malformações: pavilhões auriculares em *taça* e implantados em posição baixa, hipertelorismo, fendas palpebrais em posição anti-mongolóide, ptose palpebral à direita com desvio da comissura labial para a esquerda, palato em ogiva, micro-pénis (<P5) e sindactilia dos 2º e 3º dedos dos pés. Fez convulsões subitas no 1º dia de vida e apresentava hipotonia generalizada com hipoactividade motora espontânea. Dos meios auxiliares de diagnóstico realizados destacam-se os seguintes resultados: a Tomografia Axial Computorizada (TAC) do cavum faríngeo mostrou atresia bilateral das coanas; cariótipo: 46 XY; a TAC cerebral revelou alargamento da cisura de Sylvius à esquerda e imagens compatíveis com alteração da migração neuronal na região fronto-temporal esquerda; a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) cerebral confirmou o alargamento da cisura de Sylvius, não mostrando imagens evidentes de

defeitos da migração neuronal. O exame oftalmológico não revelou quaisquer alterações.

Evolução : realizada correção cirúrgica da estenose das coanas, houve melhoria progressiva da dificuldade respiratória, mantendo no entanto secreções abundantes, sucção débil e incoordenação sucção-deglutição, má evolução ponderal, persistência da hipotonia generalizada e da hipoactividade motora.

CASO CLÍNICO 2

O.A.F.D., sexo feminino, 2ª filha de pais jovens, saudáveis e não consanguíneos, gravidez de termo, vigiada e sem intercorrências, parto por cesariana, Apgar de 7-10 ao 1º e 5º minutos respectivamente, peso de 2550 gramas. Ao exame objectivo apresentava microcefalia com plagiocefalia, suturas não mobilizáveis, occipital proeminente, facies grosseiro, implantação baixa dos pavilhões auriculares e em rotação posterior, com orelhas dismórficas, palato em ogiva, gengivas grossas, freio da língua fibroso dificultando a sua mobilização, pescoço curto, tórax em barril com diâmetro antero-posterior aumentado, sopro proto-mesossistólico, flexão dos dedos das mãos sobre os primeiros dedos e hipotonia dos membros. Alguns dos meios auxiliares de diagnóstico realizados revelaram: radiografia do crânio: craniossinostose; ecocardiografia: canal auriculo-ventricular parcial; ecografia abdominal: hidronefrose bilateral; cariótipo: 46 XX; ECG: alterações sugerindo sobrecarga ou isquémia; TAC cavum faríngeo: atresia das coanas (osseo-membranosa). Exame oftalmológico sem alterações.

Evolução: efectuada correção cirúrgica da atresia das coanas, alimentando-se mal por alteração na sucção e deglutição, má evolução ponderal. Falecimento ao 1,5 mês de vida por paragem cardio-respiratória.

CASO CLÍNICO 3

F.M.R.S.M., sexo feminino, 1ª filha de pais jovens, saudáveis e consanguíneos (primos em 1º grau), de etnia cigana, gestação de 39 semanas, não vigiada, aparentemente sem intercorrências, parto por cesariana, Apgar de 7-10 ao 1º e 5º minutos, peso 2760 gramas e restante somatometria no P10-25.

Ao exame objectivo apresentava: exoftalmia bilateral, micrognatia, pavilhões auriculares largos, de implantação baixa, com hipoplasia do anthélix, anti-tragus e ausência de um dos lóbulos e sopro cardíaco holossistólico.

Os meios auxiliares de diagnóstico revelaram: ecocardiografia: estenose pulmonar leve, CIV peri-membranosa pequena e membrana sub-aórtica; cariótipo: 46 XX; TAC naso-faríngeo: atresia das coanas. Foi observada por

Oftalmologia: coloboma da coroide nos quadrantes inferiores do olho direito.

Evolução posterior: realizada correção cirúrgica da atresia das coanas, incoordenação sucção-deglutição, atraso estatura-ponderal marcado e desenvolvimento psico-motor adequado.

DISCUSSÃO

A atresia das coanas não sendo uma entidade frequente em Pediatria, pode existir sob a forma isolada ou associada a múltiplas anomalias congénitas. Para falar de associação de CHARGE a maioria dos autores considera necessária a existência de atresia das coanas e/ou colobomas, bem como de três (ou dois consoante o caso) outros critérios *major*. São considerados critérios *major*: Coloboma, cardiopatia (Heart disease), Atresia das coanas, atraso do desenvolvimento, do crescimento ou anomalias do sistema nervoso central (Retarded development), alterações dos genitais (Genital hypoplasia) e anomalias dos pavilhões auriculares e/ou surdez (Ear anomalies). Foram posteriormente descritos critérios *minor*: alterações da linha média e agenesia do corpo caloso, dismorfias faciais, paralisias faciais, alterações da deglutição, malformações renais, alterações das extremidades, entre outros¹⁻¹¹.

Colobomas são malformações da íris e/ou coroide, podendo também existir no nervo óptico. Foram descritos casos em que se verificou existir também micro- ou anoftalmia. Perante uma criança com suspeita desta patologia é mandatória a observação por Oftalmologista com experiência em Pediatria^{1,2,6}.

A cardiopatia é uma das malformações mais frequentemente observadas e das que depende mais directamente o prognóstico destas crianças. Pode consistir no atingimento das válvulas, cavidades e/ou paredes. Para o seu rastreio deve realizar-se um exame cardio-vascular criterioso^{1,2,6,8}.

A atresia das coanas, óssea e/ou membranosa, total ou parcial, uni ou bilateral, pode passar despercebida (não originando qualquer sintomatologia) ou com outro diagnóstico (sinusite, hipertrofia adenoideia,...). Quando é bilateral, manifesta-se habitualmente por dificuldade respiratória de início neonatal. Perante um recém-nascido, com um quadro de dificuldade respiratória, em que se não consegue fazer progredir a sonda naso-gástrica, após intubação oro-traqueal e estabilização do doente, deve realizar-se TAC do cavum faríngeo para confirmação do diagnóstico^{1,2,6}.

O atraso de desenvolvimento pode ser devido à hipóxia pós-natal e/ou malformações cerebrais associadas;

foram descritos casos de defeitos da linha média craniofacial, com vários graus de hipopituitarismo, holoprosencefalia, arrinencefalia, alterações da migração neuronal, entre outras. A realização de TAC e/ou RMN cerebral acompanhada do seguimento destes doentes poderá identificar as lesões e/ou défices apresentados pelos mesmos^{1,3,4,10,11}. O atraso de crescimento é mais frequente no período pós-natal, encontrando-se muitas vezes uma somatometria adequada ao nascimento^{1-3,9}.

As anomalias dos genitais são mais frequentes nos rapazes, sendo referidos aproximadamente 75% de doentes do sexo masculino com micro-pénis. Associadamente podem existir também criptorquidia e hipogonadismo hipogonadotrófico. Nas raparigas foram descritas fusão e hipoplasia dos lábios menores^{1,3,5}.

As anomalias auriculares são sobretudo ao nível do ouvido externo: orelhas de implantação baixa e dismórficas. Os défices auditivos referidos são do tipo misto; dever-se-ão realizar potenciais auditivos evocados no sentido de identificar a natureza e a severidade da hipocúcia^{1,2}.

Dos critérios *minor* associados são de destacar:

- Às nefropatias: com um vasto leque de alterações desde a hidronefrose à agenesia/hipoplasia renal, são condicionantes do prognóstico da criança, quer pelas malformações renais em si, quer pelo facto de habitualmente se associarem a cardiopatias².

- Às alterações da sucção/deglutição: podem existir mesmo na ausência de fenda do palato ou fístula traqueo-esofágica; frequentemente originam quadros de dificuldade respiratória severa e condicionam a evolução ponderal destes doentes, obrigando à alimentação por gavagem, prolongando assim o tempo de hospitalização^{5,11}.

- Às características dismorfológicas: dado que a associação de CHARGE partilha de certas características dismórficas com outros síndromes genéticos é essencial a realização de cariótipo para exclusão de, nomeadamente, trisomia 13, trisomia 18, síndrome 4p- e síndrome do olho do gato. Contudo, foram descritas alterações cromossómicas em crianças com a associação de CHARGE, como é o caso do polimorfismo 16qh+, translocações entre os cromossomas 2 e 18 e duplicação invertida do cromossoma 14 (q22->q24.3)^{1,2,5}.

A etiologia desta identidade é heterogénea, tendo sido descritos casos esporádicos, de transmissão autosómica dominante e recessiva; apesar de baixo, existe risco de recorrência da associação de CHARGE em familiares^{1,2,4,5}.

Nos nossos doentes, a atresia das coanas foi a causa da dificuldade respiratória que se instalou logo após o nas-

cimento, o que associado ao síndrome dismórfico fez levantar a hipótese de associação de CHARGE. Apesar da maioria dos autores referir que a malformação mais frequentemente encontrada são os colobomas, estes foram diagnosticados em apenas um doente. A cardiopatia manifestou-se nos dois últimos casos, os quais tiveram pior prognóstico, como referido na literatura. O atraso de crescimento manifestou-se no período pós-natal; o atraso de desenvolvimento psico-motor foi diagnosticado em dois doentes, embora só tivesse sido investigado por TAC/RMN cerebral um deles, apesar das sugestões da literatura. As alterações dos genitais manifestaram-se só no doente do sexo masculino, o que coincide com a experiência da maioria dos autores que refere a maior incidência nos rapazes. Os nossos três doentes apresentavam orelhas dismórficas, apesar de nenhum ter sido investigado do ponto de vista audiológico. As dificuldades na alimentação e incoordenação sucção-deglutição foram constantes, contribuindo grandemente para a morbilidade destas crianças, tal como é descrito na literatura. Nestes doentes, o cariótipo realizado revelou-se normal, permitindo assim excluir outros diagnósticos.

CONCLUSÃO

Estes casos clínicos são apresentados com o objectivo de destacar os seguintes aspectos:

- Perante uma criança com atresia das coanas deve-se pesquisar sistematicamente a existência de outras malformações associadas. Saliente-se que a atresia das coanas pode ser unilateral, não dando lugar a qualquer sintomatologia ou apenas a respiração ruidosa ou rinorreia crónica.

- O diagnóstico de associação de CHARGE não implica a existência de todos os critérios *major*, bastando para tal a existência de atresia das coanas e/ou colobomas, bem como de dois (ou três conforme o caso) outros critérios *major*.

- O seguimento destas crianças é melhorado significativamente por uma abordagem multi-disciplinar envolvendo as especialidades clínicas adequadas a cada caso. A longo prazo é necessário, sobretudo, evitar os factores susceptíveis de agravar a hipóxia, a infecção e a má-nutrição.

BIBLIOGRAFIA

- PAGON RA, GRAHAM JM, ZONANA J, YONG S-L: Coloboma, congenital heart disease and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. J Pediatr 1981; 99: 223-7.
- KOLETZKO B, MAJEWSKI F: Congenital anomalies in patients with choanal atresia: CHARGE association. Eur J Pediatr 1984; 142: 271-5.

3. AUGUST GP, ROSENBAUM KN, FRIENDLY D, HUNG W: Hypopituitarism and the CHARGE association. *J Pediatr* 1983; 103: 424-5.
4. LIN AE, SIEBERT JR, GRAHAM JM: Central Nervous System Malformations in the CHARGE Association. *Am J Med Genet* 1990; 37: 304-310.
5. NORTH KN, WU BL, CAO BN, WHITEMAN DAH, KORF BR: CHARGE Association in a Child With De Novo Inverted Duplication (14) (q22->q24.3). *Am J Med Genet* 1995; 57: 610-614.
6. BECHER SB, GAMOUNI S, CHEOUR M, BONAZIZ A, BOUDHINA T: Association CHARGE. *Arch Pédiatr* 1994; 1: 1115-7.
7. ASHER BF, MCGILL TJ, KAPLAN L, FRIEDMAN EM, HEALY GB: Airway complications in CHARGE association. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 116: 594-5.
8. WYSE RK, AL-MAHDAWIS, BURN J, BLAKE K: Congenital heart disease in CHARGE association. *Pediatr Cardiol* 1993; 14: 75-81.
9. BLAKE K, KIRK JM, UR E: Growth in CHARGE association. *Arch Dis Child* 1993; 68: 508-9.
10. ALLOUCHE C, SARDA P, TRONC F, JALAGUIER J, MONTTOYA F, BONNET H: L' association CHARGE. *Pediatric* 1989; 44: 391-5.
11. BLAKE KD, RUSSELL-EGGITT IM, MORGAN DW, RATCLIFFE JM, WYSE RK: Who's in CHARGE? Multidisciplinary management of patients with CHARGE association. *Arch Dis Child* 1990; 65: 217-23.