

ISSN: 2340-3438

Edita: Sociedad Gallega de
Otorrinolaringología.

Periodicidad: continuada.

Web: www.sgorl.org/revista

Correo electrónico:

actaorlgallega@gmail.com

SGORL PCF
Sociedad Gallega de Otorrinolaringología
y Patología Cervicofacial



Acta Otorrinolaringológica Gallega

Caso clínico

Síndrome de Charge—Dois casos clínicos com diferentes manifestações Otorrinolaringológicas

Charge Syndrome—Two clinical cases with different Otorhinolaryngological features

Pedro Carneiro de Sousa¹, Ditzza de Vilhena¹, Delfim Duarte¹, Nuno Trigueiros-Cunha¹.

¹Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, EPE

Recibido: 9/5/2017 Aceptado: 19/7/2017

Resumo

The authors present two cases of CHARGE syndrome. The first case, a female with ten months old, had noisy breathing related to left coanal atresia. She presented also right facial paralysis and right vocal fold paresis. Imaging confirmed left osseous coanal atresia, bilateral enlarged vestibular aqueducts, absent semicircular canals and cochlear hypoplasia. She failed otoacoustic emissions test, but bilateral auditory brainstem response was normal. The second case, a female, twenty-two years old, had complaints of bilateral hearing loss and right nasal airway impairment. Nasal endoscopy showed partial right membranous coanal atresia. Audiometry revealed right mild sensorineural hearing loss and left cofosis.

Palavras chave: CHARGE syndrome, coanal atresia, paediatric hearing loss, paediatric vestibular disorders

Abstract

The authors present two cases of CHARGE syndrome. The first case, a female with ten months old, had noisy breathing related to left coanal

Correspondencia: Pedro Jorge Matos Carneiro de Sousa
Hospital Pedro Hispano, Matosinhos
Correo electrónico: pedrojmc@gmail.com

atresia. She presented also right facial paralysis and right vocal fold paresis. Imaging confirmed left osseous coanal atresia, bilateral enlarged vestibular aqueducts, absent semicircular canals and cochlear hypoplasia. She failed otoacoustic emissions test, but bilateral auditory brainstem response was normal. The second case, a female, twenty-two years old, had complaints of bilateral hearing loss and right nasal airway impairment. Nasal endoscopy showed partial right membranous coanal atresia. Audiometry revealed right mild sensorineural hearing loss and left cofosis.

Keywords: CHARGE syndrome, coanal atresia, paediatric hearing loss, paediatric vestibular disorders.

Introdução

A síndrome de CHARGE é uma condição complexa e rara, com uma incidência estimada de 0,1 a 1,2 cases em cada 10 000 nados-vivos, a nível mundial¹ e manifestações clínicas variadas²⁻⁴. O acrónimo CHARGE significa, em inglês: *Coloboma of the eye*, *Heart defects*, *Atresia of the nasal choanae*, *Retardation of growth and/or development*, *Genital and/or urinary abnormalities*, *Ear abnormalities and deafness*⁴⁻⁸. O diagnóstico depende, sobretudo, de critérios clínicos (*tabela 1*)⁵⁻⁷. No entanto, a maioria dos doentes (90 a 95%) apresentam uma mutação no gene *chromodomain helicase DNA-binding protein 7* (CHD7), cuja proteína participa na ativação e repressão da transcrição genética por remodelagem da cromatina^{2,6-11}. Trata-se do único gene até agora associado a esta síndrome⁶. Num estudo de 379 doentes com síndrome de CHARGE, aqueles com mutações no gene CHD7 tinham, mais frequentemente, colobomas oculares, patologia do osso temporal (hipoplasia/displasia dos canais semicirculares) e paralisia do nervo facial⁸. Por conseguinte, no futuro, o estudo genético poderá ser uma ferramenta fundamental para confirmar o diagnóstico⁹.

Casos Clínicos

O primeiro caso é de uma doente de 10 meses, género feminino, que foi referenciada para a consulta de Otorrinolaringologia por respiração ruidosa. No exame físico, apresentava paralisia facial periférica direita, microtia direita (*figura 1*), atresia da coana esquerda e paresia da corda vocal direita. Tinha, também, manifestações oftalmológicas: colobomas bilaterais do disco óptico e da retina superior. Não passou nas otoemissões acústicas, embora o limiar bilateral nos potenciais evocados auditivos do tronco cerebral tenha sido de 20 dB. A tomografia computadorizada (TC) (*figura 2*) revelou atresia óssea da coana esquerda, alargamento bilateral do aqueduto vestibular, ausência dos canais semicirculares e hipoplasia bilateral da cóclea. Esta doente, amiúde, teve episódios de rinofaringite aguda e otite média crónica com efusão mucóide bilateral. No entanto, veio a verificar-se um bom desenvolvimento físico-motor, não obstante a persistência de algumas dificuldades na deglutição.

Tabela 1: Critérios clínicos para o diagnóstico da síndrome de CHARGE ⁵.

Sinais MAJOR

Coloboma (iris ou coroide, com ou sem microftalmia)
Atresia coanal
Canais semicirculares hipoplásicos

Sinais MINOR

Disfunção rombencefálica (disfunções no tronco cerebral, paralisias dos nervos cranianos VII a XII e surdez neurossensorial)
Disfunção hipotálamo-hipofisária (incluindo diminuição dos níveis séricos da hormona de crescimento e das gonadotrofinas)
Anomalias no ouvido externo ou no ouvido médio
Malformações em órgãos mediastínicos (coração, esófago)
Atraso mental

CHARGE Típica

3 sinais major
ou
2 sinais major + 2 sinais minor

CHARGE Parcial/Incompleta

2 sinais major + 1 sinal minor

CHARGE Atípica

2 sinais major + 0 sinais minor
ou
1 sinal major + 3 sinais minor

O segundo caso é também de uma doente do género feminino, embora com 22 anos, que foi referenciada à consulta de Otorrinolaringologia devido a queixas de hipoacusia bilateral e obstrução nasal à direita. 8 anos antes, foi submetida a correção cirúrgica de atresia da coana esquerda. A otoscopia era normal, mas, na acumetria, o teste de Rinne foi ausente no ouvido esquerdo e positivo no ouvido direito e o teste de Weber lateralizou para o ouvido direito. A endoscopia nasal mostrou uma atresia parcial membranosa à esquerda e uma atresia corrigida cirurgicamente à direita (*figura 3*). A audiometria revelou surdez neurossensorial ligeira à direita e cofose à esquerda (*figure 4*). A doente apresentava, também, manifestações oculares, nomeadamente, um coloboma retinocoroideu à direita.

Figura 1: Microtia direita (grau I) – imagem autorizada pelos pais da doente.

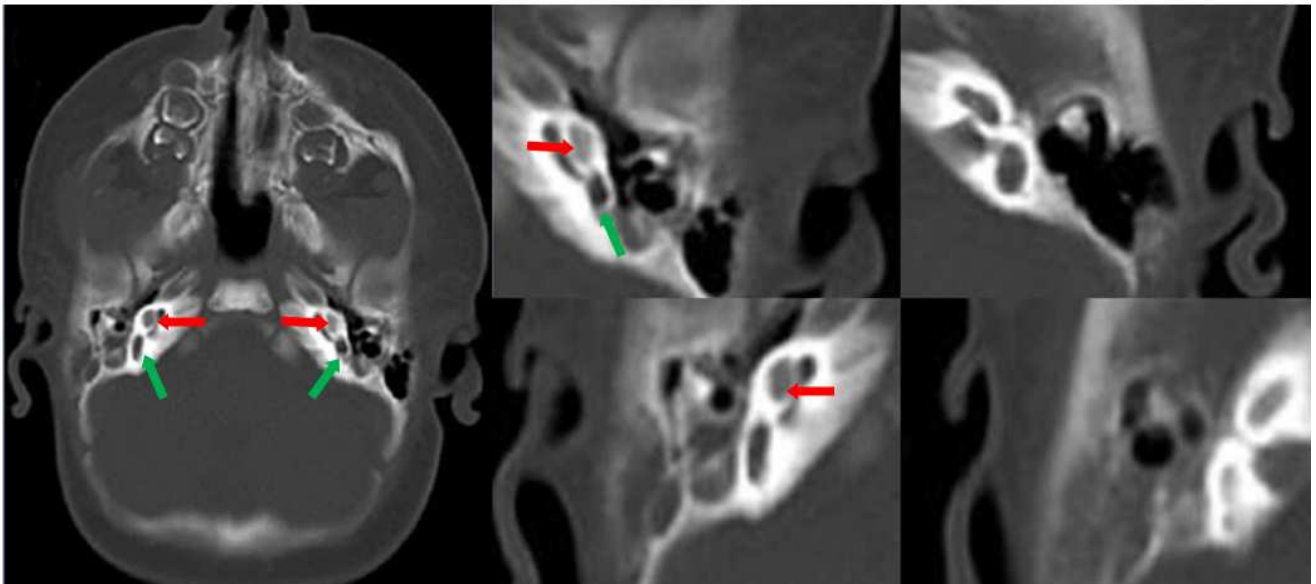


Figura 2: TC cerebral e de ouvidos, mostrando alargamento bilateral do aqueduto do vestíbulo (setas verdes); ausência dos canais semicirculares; hipoplasia bilateral da cóclea (setas vermelhas).

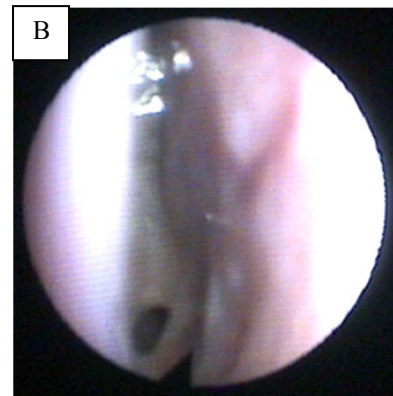
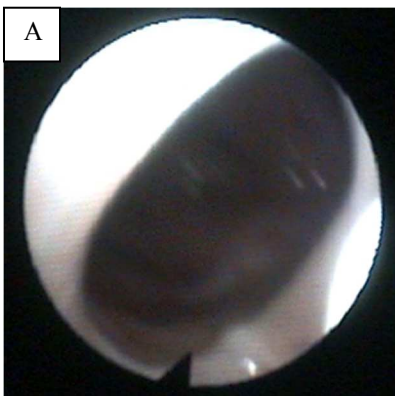


Figura 3A: Atresia da coana direita (corrigida cirurgicamente). **Figura 3B:** Atresia membranosa da coana esquerda.

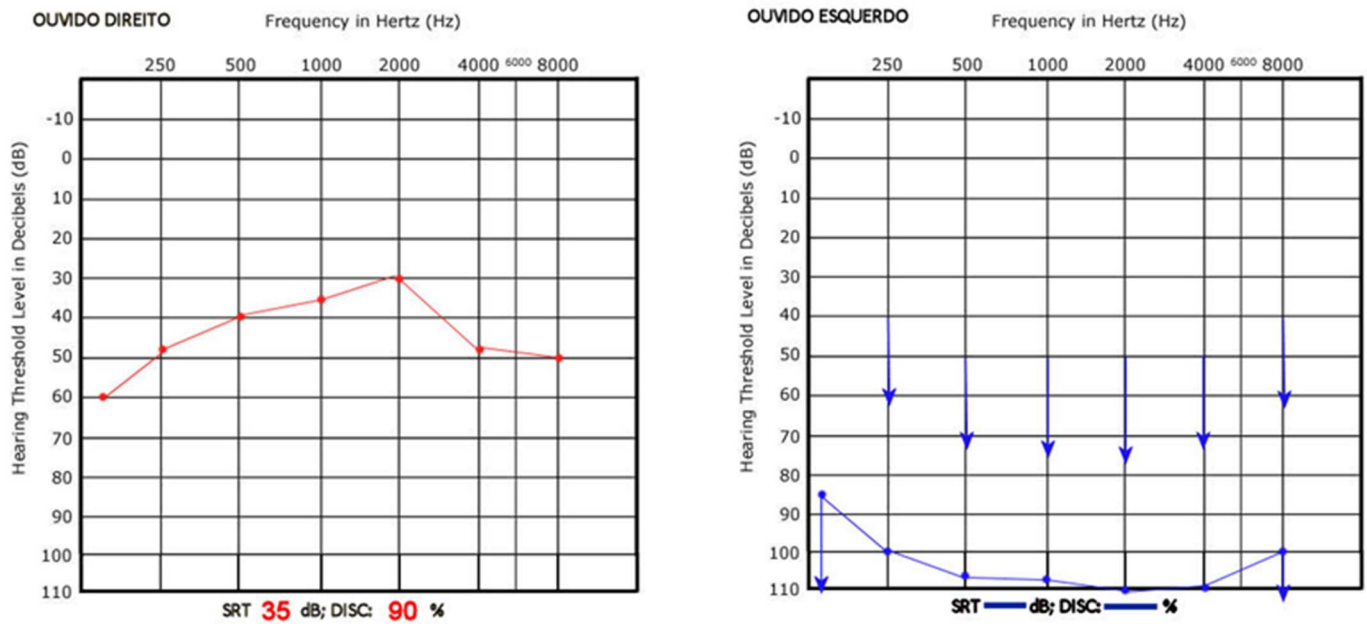


Figura 4: Audiometria tonal e vocal que mostra no ouvido direito surdez neurossensorial ligeira à direita e cofose à esquerda.

Discussão

A síndrome de CHARGE englobe diferentes manifestações clínicas do espectro da Otorrinolaringologia. A anamnese e o exame físico devem ser exaustivos a fim de se poder decidir o melhor tratamento médico e/ou cirúrgico bem como o seguimento mais adequado para cada caso. A atresia das coanas pode ser uni ou bilateral, membranosa ou óssea⁵. Pelo menos 90% dos doentes têm alterações otológicas¹². Estas são mais comuns no ouvido externo (microtia em cerca de 70% dos casos). Frequentemente, os canais semicirculares são hipoplásicos ou estão mesmo ausentes com conseqüente arreflexia vestibular¹³⁻¹⁷. Surdez neurossensorial pode estar presente em até 8% dos doentes⁵. Por conseguinte, os médicos otorrinolaringologistas devem pesquisar pelas alterações do âmbito da síndrome de CHARGE na investigação diagnóstica dos casos de surdez neurossensorial em idade pediátrica, sobretudo, se existem, associadamente, alterações oculares, nomeadamente, coloboma¹⁸. Estes doentes são potenciais candidatos a implantação coclear, dada a preservação do nervo vestibulococlear, pelo que o diagnóstico atempado poderá permitir uma reabilitação auditiva precoce, com melhoria da capacidade comunicativa e, conseqüentemente, da qualidade de vida¹⁹.

Além das manifestações incluídas no acrónimo CHARGE, os pacientes com esta síndrome, amiúde, apresentam outros sintomas e sinais como paralisia facial, fenda labial/palatina, micrognatia, problemas da deglutição, fístula traqueo-esofágica e imunodeficiências^{4,5,17}.

Existe, assim, uma miríade de manifestações potenciais a nível otológico, rinológico, oral e faringolaríngeo incluídas no espectro da síndrome de CHARGE síndrome. Por isso, é fundamental excluir este diagnóstico em todos os casos sugestivos e referenciar para a consulta de Genética Clínica de todos os casos suspeitos, dado que a sequenciação do gene CHD7 permite detectar a grande maioria das mutações relacionadas com

a síndrome de CHARGE ⁶. As atuais incidência e prevalência da síndrome de CHARGE estão, provavelmente, subestimadas.

A maioria das mutações no gene CHD7 surge *de novo*, o que implica que o risco na descendência de progenitores saudáveis (tendo já um filho com síndrome de CHARGE) é de, apenas, 2-3% ^{6,20}. Todavia, pelo facto de se tratar de uma mutação autossómica dominante, o risco na descendência gerada por portadores desta síndrome é de 50% ²⁰. Aliás, em casos nos quais ocorre transmissão hereditária, as manifestações fenotípicas são, geralmente, atípicas ²⁰. Desta forma, o diagnóstico de todos os doentes com CHARGE torna-se, ainda mais, imperioso.

Declaración de conflicto de intereses: Nada a declarar.

Bibliografía

- 1- Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2006; 1: 34.
- 2- Prieto CJL, Rivas IL, Toral JF, Barrajon PM. El síndrome CHARGE. Arch Argent Pediatr 2010; 108(1):e9-e12.
- 3- Issekutz KA, Graham JM Jr, Prasad C, Smith IM, et al. An Epidemiological Analysis of CHARGE Syndrome: Preliminary Results from a Canadian Study. Am J Med Genet A. 2005; 133A(3):309-17.
- 4- Martire B, Panza R, Pillon M, Delvecchio M. CHARGE Syndrome and Common Variable Immunodeficiency: a case report and review of literature. Pediatr Allergy Immunol. 2016
- 5- Hussain SSM. Facial paralysis in childhood. In: Gleeson M, Browning GG, Burton MJ, Clarke R, et al (Eds.) Scott Brown's Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Volume 1, Seventh Edition, Edward Arnold Ltd, 2008.
- 6- Hsu P, Ma A, Wilson M, Williams G, et al. CHARGE syndrome: a review. J Paediatr Child Health. 2014 Jul;50(7):504-11.
- 7- Verloes A. Updated Diagnostic Criteria for CHARGE Syndrome: A Proposal. Am J Med Genet A. 2005; 133A(3):306-8.
- 8- Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. Am J Med Genet A. 2010; 152A(3):674-86.
- 9- Jyonouchi S, McDonald-McGinn DM, Bale S, Zackai EH, et al. CHARGE (coloboma, heart defect, atresia choanae, retarded growth and development, genital hypoplasia, ear anomalies/deafness) syndrome and chromosome 22q11.2 deletion syndrome: a comparison of immunologic and nonimmunologic phenotypic features. Pediatrics. 2009; 123(5):e871-7.
- 10- Lalani SR, Hefner MA, Belmont JW, Davenport SLH. CHARGE Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, et al (Eds.) GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2016.
- 11- Jongmans MC, Admiraal RJ, van der Donk KP, Vissers LE, et al. CHARGE Syndrome: the Phenotypic Spectrum of Mutations in the CHD7 gene. J Med Genet. 2006; 43(4):306-14.
- 12- Ahn BS, Oh SY. Clinical characteristics of CHARGE syndrome. Korean J Ophthalmol. 1998; 12(2):130-4.

- 13- Admiraal RJ, Joosten FB, Huygen PL. Temporal Bone CT Findings in the CHARGE Association. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1998; 45(2):151-62.
- 14- Ha J, Ong F, Wood B, Vijayasekaran S. Radiologic and Audiologic Findings in the Temporal Bone of Patients with CHARGE Syndrome. *Ochsner J.* 2016; 16(2):125-9.
- 15- Lemmerling M, Dhooge I, Mollet P, Mortier G, et al. CT of the temporal bone in the CHARGE association. *Neuroradiology.* 1998; 40(7):462-5.
- 16- Amiel J, Attié-Bitach T, Marianowski R, Cormier-Daire V, et al. Temporal bone anomaly proposed as a major criteria for diagnosis of CHARGE syndrome. *Am J Med Genet.* 2001; 99(2):124-7.
- 17- Lacombe D. Facial Palsy and Cranial Nerve Abnormalities in CHARGE Association. *Am J Med Genet.* 1994; 49(3):351-3.
- 18- Abou-Elhamd KA, ElToukhy HM, Al-Wadaani FA. Syndromes of hearing loss associated with visual loss. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014 Apr; 271(4):635-46.
- 19- Hang AX, Kim GG, Zdanski CJ. Cochlear implantation in unique pediatric populations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 Dec; 20(6):507-17.
- 20- Basson MA, van Ravenswaaij-Arts C. Functional Insights into Chromatin Remodelling from Studies on CHARGE Syndrome. *Trends Genet.* 2015 Oct; 31(10): 600–611.