

SÍNDROME DE CHARGE

CHARGE SYNDROME

Rogério Savoy Machado¹, Silvia Cordenonsi Michelin Machado¹, Fábio Lima Ferreira Pessiquelli¹,
Fernando Gomes da Silveira Holtermann¹, Marcus Vinícius Santos Carvalho¹

Resumo

A síndrome de CHARGE é definida como uma associação de seis manifestações cardinais: malformações cardíacas, coloboma de íris, atresia de coanas, retardo no crescimento e desenvolvimento, malformações geniturinárias e no aparelho auditivo. É uma rara desordem autossômico dominante. Apesar de descrita como uma associação de sinais que compõem a doença, outros sintomas de deglutição, esofagite e dificuldade alimentar foram descritos, o que interfere negativamente no tratamento medicamentoso e suplementação por via oral. No caso relatado, o paciente em uso crônico de glicocorticoide, cursou com baixa densidade mineral óssea para idade e níveis insuficientes de vitamina D, sendo necessário iniciar o tratamento com bisfosfonato via oral, suplementação de cálcio e vitamina D, visando a prevenção de fraturas por fragilidade. O paciente evoluiu com esofagite, sendo então optado por cessar o uso do bisfosfonato, e mesmo assim, continuou a apresentar ganho de massa mineral óssea à densitometria óssea, demonstrando a importância da intervenção precoce e multidisciplinar para um prognóstico favorável.

Descritores: Síndrome de CHARGE, Baixa densidade mineral óssea, Bisfosfonato em criança.

Abstract

Charge Syndrome is defined as being an association of six cardinal signs: heart malformation, coloboma, choanal atresia, genital anomalies, retardation of growth and/ or development, ear anomalies. It is an autosomal dominant disorder. Despite being described as an association of signs, this disease can also present clinical findings such as swallow dysfunction, esophagitis and nutritional defects. All of these make it difficult to performing drug treatment and oral supplementation. In the reported case, the patient in chronic use of corticosteroids, course with a low bone mineral density for age, and insufficient levels of vitamin D, being necessary and started treatment with oral bisphosphonate, calcium and vitamin D supplementation for fracture prevention. The same patient developed esophagitis, and it was necessary to interrupt the use of bisphosphonate, and even so, the patient continued to show bone mineral mass gain, demonstrating the importance of early interventions and multidisciplinary treatment for a favorable prognosis.

Keywords: Charge Syndrome; low bone mineral density; bisphosphonates in children.

INTRODUÇÃO

A síndrome de CHARGE é uma desordem genética rara autossômico dominante CDH7, primariamente definida sendo um acrônimo para as seis manifestações cardinais: malformações cardíacas, coloboma de íris, atresia de coanas, retardo no crescimento e desenvolvimento, malformações geniturinárias e no aparelho auditivo, estando presente em 1:10.000 nascidos vivos. É uma condição na qual as deformidades estão presentes intraútero podendo ser diagnosticadas no período pré-natal ou neonatal. O diagnóstico é feito através do critério de Blake e modificado por Verloes. O prognóstico pode depender de um diagnóstico precoce e da abordagem em centros multidisciplinares

com monitorização clínica a longo prazo. Apesar de descrita como uma associação de sinais que compõem a doença, muitas vezes apresenta concomitância com retardo de crescimento e baixa estatura, comprometimento respiratório, alterações na deglutição e dificuldade de alimentação, dificultando o tratamento medicamentoso e manejo da suplementação por via oral^{1,3}.

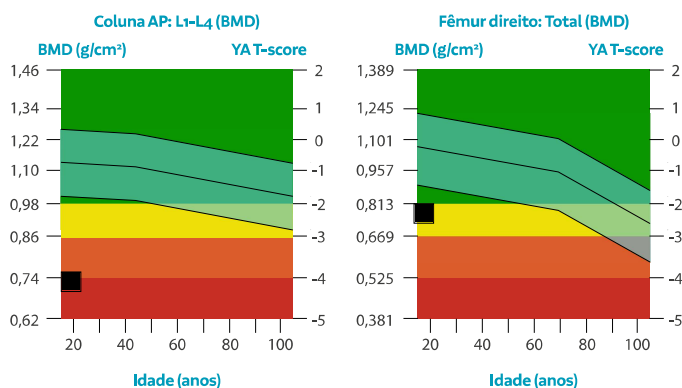
RELATO DE CASO

Paciente masculino, 25 anos, nascido de parto cesáreo, com diagnóstico de atresia de esôfago e sopro cardíaco já corrigidos no período neonatal. Apresentava também coloboma em íris

¹Faculdade de Medicina de Jundiaí – São Paulo



direita e retina esquerda, estenose de coanas com distúrbios respiratórios, atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, micro genitália e surdez. Foi encaminhado ao ambulatório de osteometabolismo do Hospital de Caridade São Vicente de Paulo (HCSVP) por evidenciar à densitometria óssea o diagnóstico de baixa massa óssea para a idade (figura 1).



Região	BMD¹ (g/cm²)	Jovem adulto² T-score	Corr. etária³ Z-score
Colo	0,676	-3,0	-2,8
Troc.	0,575	-3,2	-2,7
Total	0,764	-2,3	-1,9

Região	BMD¹ (g/cm²)	Jovem adulto² T-score	Corr. etária³ Z-score
L1	0,704	-3,8	-3,1
L2	0,716	-4,4	-3,6
L3	0,670	-4,8	-4,0
L4	0,745	-4,1	-3,4
L1-L2	0,710	-4,1	-3,3
L1-L3	0,695	-4,3	-3,6
L1-L4	0,709	-4,3	-3,5
L2-L3	0,690	-4,6	-3,8
L2-L4	0,711	-4,4	-3,7

Figura 1. Densitometria óssea de 2019 com Z-score do colo femoral e região lombar evidenciando baixa massa óssea para a idade.

Após avaliação pela equipe de osteometabolismo do departamento de ortopedia do HCSVP, foi optado por iniciar tratamento com alendronato de sódio 70 mg via oral uma vez por semana, pelo risco de fratura por fragilidade devido a baixa massa óssea provavelmente por uso prolongado de glicocorticoide.

Em seguimento ambulatorial, os exames laboratoriais solicitados em 2019 apresentaram os seguintes parâmetros:

	Ca Iônico	Paratormônio (PTH)	25(OH)D	Ferro	Uréia	Creatinina
Valor	4,7	26,7	28,4	128,3	30	0,89
Valor de referência	4,0 - 5,4 mg/dL	15 - 65 pg/mL	30 - 60 ng/mL	40 - 150 µg/dL	19 - 44 mg/dL	0,7 - 1,25 mg/dL

Apresentou diagnóstico laboratorial de insuficiência de vitamina D, sem alterações nos demais exames. Foi introduzida suplementação de colecalciferol 2.000 UI (unidades internacionais) ao dia e carbonato de cálcio 500mg/dia após identificação de dieta pobre em cálcio durante a anamnese.

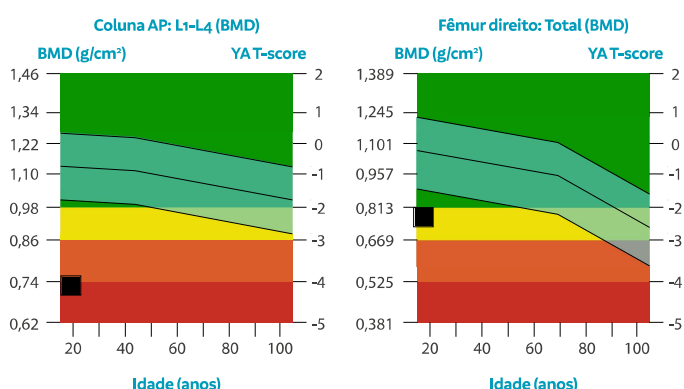
Em Outubro de 2020 apresentou sintomas de regurgitação e esofagite, associado ao aumento laboratorial de IgE: 599 UI (valor de referência até 87 UI). Foi indicada pela equipe de nutrição a dieta restritiva para ingestão de leite e derivados, porém, mantendo suplementação do carbonato de cálcio e colecalciferol.

Durante o seguimento multidisciplinar, foi realizado o “desmame” progressivo do glicocorticoide até sua suspensão, visto que o paciente apresentou melhora do quadro clínico respiratório. Em consulta no ambulatório de osteometabolismo no ano de 2021, mediante história prévia de esofagite, foi suspenso o tratamento com alendronato de sódio após dois anos de uso, no entanto, observou-se manutenção de ganho de massa mineral óssea comprovada na densitometria óssea, e suficiência de vitamina D.

Em seguimento ambulatorial nos exames solicitados em 2021, foram observados os seguintes parâmetros:

	Ca Iônico	Ferro	25(OH)D	Fosfatase Alcalina	Uréia	Creatinina
Valor	4,4	118	39,9	58	30	0,82
Valor de referência	4,0 - 5,4 mg/dL	65 - 175 µg/dL	30 - 60 ng/mL	40 - 150 U/L	19 - 44 mg/dL	0,7 - 1,25 mg/dL

Na avaliação de Março de 2022 evoluiu com melhora significativa dos sintomas de regurgitação e esofagite após parada de ingesta de leite e derivados, mantendo-se ativo fisicamente e em acompanhamento multidisciplinar.





Região	BMD ¹ (g/cm ³)	Jovem adulto ² T-score	Corr. etária ³ Z-score
Colo	0,696	-2,9	-2,6
Troc.	0,576	-3,2	-2,7
Total	0,764	-2,3	-1,9

Região	BMD ¹ (g/cm ²)	Jovem adulto ² T-score	Corr. etária ³ Z-score
L1	0,662	-4,2	-3,5
L2	0,738	-4,2	-3,5
L3	0,785	-3,8	-3,1
L4	0,808	-3,6	-2,9
L1-L2	0,700	-4,2	-3,5
L1-L3	0,731	-4,0	-3,3
L1-L4	0,753	-3,9	-3,2
L2-L3	0,762	-4,0	-3,3
L2-L4	0,779	-3,8	-3,2

Figura 2. Densitometria óssea de 2021 evidenciando melhora de 5% na massa óssea, considerando o valor mínimo significativo (VMS)

DISCUSSÃO

A síndrome de CHARGE inicialmente descrita como uma associação não aleatória dos sinais que compõem o acrônimo, frequentemente, cursa com atraso de crescimento e baixa estatura, problemas na alimentação e deglutição. Paciente com histórico de uso prolongado de glicocorticoide durante a adolescência, evoluiu com baixa densidade mineral óssea para idade e, apesar dos poucos estudos correlacionando a densidade mineral óssea e o uso de bifosfonatos nos pacientes com síndrome de CHARGE, foi optado por tratamento com bisfosfonato via oral pelo risco de fratura(s) por fragilidade com base nos estudos já realizados até o momento^{4,7}.

Fez uso de alendronato de sódio 70 mg semanalmente durante o período de 2 anos, e mesmo após sua interrupção, manteve o ganho de massa óssea na coluna lombar (L1-L4 0,709 g/cm² em 2019 e L1-L4 0,753 g/cm² em 2021), possivelmente pelo efeito residual do bisfosfonato associado à interrupção do uso do glicocorticoide. Os níveis de vitamina D eram insuficientes, conforme atualização recentemente publicada com participação da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (8), inicialmente abaixo de 30 ng/mL, e posteriormente atingindo níveis suficientes após suplementação. Apesar da ingesta alimentar de leite e derivados ter sido suspensa pelo quadro de esofagite, o carbonato de cálcio suplementar foi mantido continuamente sem repercussões clínicas.

Embora a síndrome de CHARGE possua uma apresentação

clássica que lhe confere o acrônimo que a nomeia, comumente vem acompanhada de distúrbio de deglutição, o que acarreta dificuldade em realizar tratamento medicamentoso e suplementação oral. O tratamento medicamentoso e multidisciplinar se mostrou efetivo, apresentando melhora das alterações gastrointestinais, evoluindo com ganho de massa mineral óssea comprovada por acompanhamento densitométrico e reduzindo assim o risco de fraturas por fragilidade.

REFERÊNCIAS

1. Sanlaville, D., Verloes, A. CHARGE syndrome: an update. *Eur J Hum Genet* 15, 389–399 (2007).
2. Blake KD, Russell-Eggitt IM, Morgan DW, et al Who's in CHARGE? Multidisciplinary management of patients with CHARGE association. *Archives of Disease in Childhood* 1990; 65:217-223
3. Graham Jr JM: A recognizable syndrome within CHARGE association: Hall-Hittner syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 99: 120–123.
4. Hittner HM, Hirsch NJ, Kreh GM, Rudolph AJ: Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation—a syndrome. *J Pediatr Ophthalm Strab* 1979; 16: 122–128.
5. Angelman H: Syndrome of coloboma with multiple congenital abnormalities in infancy. *BMJ* 1961; 29: 1212–1214.
6. Issekutz KA, Graham Jr JM, Prasad C, Smith IM, Blake KD: An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study. *Am J Med Genet A* 2005; 133: 309–317.
7. Harris J, Robert E, Kallen B. Epidemiology of choanal atresia with special reference to the CHARGE association. *Pediatrics* 1997; 99: 363–367.
8. Ferreira CES, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M, et al. Consensus – reference ranges of vitamin D [25(OH)D] from the Brazilian medical societies. Brazilian Society of Clinical Pathology/Laboratory Medicine (SBPC/ML) and Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. 2017 Nov 1;53(6):377–81.