

Síndrome de CHARGE, uma causa rara de hipogonadismo hipogonadotrófico

CHARGE Syndrome, a rare cause of hypogonadotropic hypogonadism

Anabela Giestas¹, Susana Figueiredo², Isabel Palma³, Gabriela Soares⁴, Cristina Dias⁵, Ana Fortuna⁶, Teresa Bernardo⁷

¹ Interna Complementar do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

² Assistente Hospitalar do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Luzia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho

³ Assistente Hospitalar do Serviço de Endocrinologia do Hospital de Santo António, Centro Hospitalar do Porto

⁴ Especialista em Genética Médica no Centro de Genética Médica do Porto

⁵ Especialista em Genética Médica no Centro de Genética Médica do Porto

⁶ Directora da Unidade de Genética Médica do Centro de Genética Médica do Porto

⁷ Assistente Hospitalar Graduada do Serviço de Pediatria do Hospital de Santa Luzia, Unidade Local de Saúde do Alto Minho

Correspondência: Anabela Giestas › Hospital de Santo António › Largo Prof. Abel Salazar › 4099-001 PORTO › anabelagiestas@gmail.com

RESUMO

No Hipogonadismo Hipogonadotrófico com anosmia/hiposmia os principais diagnósticos diferenciais são a Síndrome de Kallmann, o Hipogonadismo Hipogonadotrófico idiopático/isolado (sem défice do olfato) e a Síndrome de CHARGE (Coloboma, Heart malformation, choanal Atresia, Retardation of growth and / or development, Genital anomalies, and Ear anomalies).

A pesquisa de mutações no gene *CDH7*, identificáveis em 75% dos doentes com Síndrome de CHARGE, está indicada depois de estabelecido o diagnóstico clínico, sobretudo nos casos parciais ou atípicos para confirmação do diagnóstico.

Neste artigo descrevemos as características clínicas, hormonais e moleculares de uma doente com síndrome de CHARGE.

PALAVRAS-CHAVE

Hipogonadismo hipogonadotrófico; Síndrome de CHARGE.

ABSTRACT

Hypogonadotropic hypogonadism is a feature of a number of rare genetic syndromes, such as CHARGE syndrome.

CHARGE syndrome (Coloboma, Heart disease, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital anomalies, Ear anomalies) is an association of multiple congenital malformations, in which hypogonadism is a frequent feature.

*A mutation in the *CDH7* (chromodomain helicase DNA-binding protein 7) gene is present in 75% of patients with CHARGE syndrome, and genetic testing is recommended when the diagnosis is primarily established by clinical findings, particularly in atypical cases for confirmation of the diagnosis.*

In this article we describe the clinical, hormonal and molecular characteristics of a patient with CHARGE syndrome.

KEYWORDS

Hypogonadotropic hypogonadism; CHARGE syndrome.

INTRODUÇÃO

No Hipogonadismo Hipogonadotrófico (HH) com anosmia/hiposmia os principais diagnósticos diferenciais são a Síndrome de Kallmann (SK), o Hipogonadismo Hipogonadotrófico Idiopático/Isolado (HHI) e a Síndrome de CHARGE (SC)¹.

A SK é caracterizada pela associação de défice isolado de gonadotrofinas e anosmia/hiposmia². A prevalência é de 1:8 000 nos rapazes e 1:40 000 nas raparigas, mas pode estar subestimada sobretudo no sexo feminino em que muitas amenorreias ficam por esclarecer¹. Em cerca de 30% dos casos já é possível identificar o gene responsável (*KAL1*, *FGFR1*, *PROKR2*, *PROK2*, *FGF8*).

Tendo em conta o grau variável de hiposmia na SK, a distinção entre SK e HHI (sem défice do olfato) é pouco clara, até porque a maioria dos doentes não tem consciência do seu défice e não é submetida a testes olfativos detalhados. Parece haver, contudo, evidência genética que sugere tratar-se de entidades nosológicas distintas¹.

A maioria dos doentes com síndrome de CHARGE tem anosmia/hiposmia e HH, características que definem o SK¹.

A associação CHARGE foi descrita pela primeira vez por Hall (1979)³, que observou a combinação de atresia de coanas com outras malformações congénitas, em doentes com cariótipo normal. Posteriormente, Pagon et al (1981)⁴ propuseram o acrónimo CHARGE para descrever este conjunto de achados:

- C – Coloboma (Coloboma)
- H – Cardiopatia congénita (Heart malformation)
- A – Atresia de coanas (Atresia of the choanae)
- R – Atraso de crescimento e/ou desenvolvimento (Retardation of growth and/or development)
- G – Anomalias genitais (Genital anomalies)
- E – Anomalias do ouvido (Ear anomalies)

Embora a causa não seja conhecida, parece resultar de anomalias específicas da diferenciação cerebral, uma complexa neurocristopatia, para a qual a denominação de síndrome de CHARGE é mais adequada⁵.

Os critérios de diagnóstico clínico da síndrome de CHARGE foram reformulados por Verloes em 2005 (tabela 1) que a definiu também como típica, atípica e parcial (tabela 2); o autor incluiu o HH como um critério menor para o diagnóstico desta síndrome⁵.

TABELA 1: Sinais major e minor da Síndrome de CHARGE⁵

Sinais major (“os 3 C”)
– Coloboma (íris ou coróide, com ou sem microftalmia)
– Atresia de Coana
– Hipoplasia dos Canais semicirculares
Sinais minor
– Disfunção rombencefálica (disfunção do tronco cerebral, paralisia dos nervos cranianos VII a XII e surdez neurosensorial)
– Disfunção hipotálamo-hipofisária (incluindo deficiência de somatotropina e gonadotrofinas)
– Anomalias do ouvido médio e ouvido externo
– Malformação dos órgãos do mediastino (coração, esófago)
– Atraso mental

TABELA 2: Definição da Síndrome de CHARGE típica, atípica e parcial⁵

S. de CHARGE típica
3 sinais major
2/3 sinais major + 2/5 sinais minor
S. de CHARGE parcial/incompleta
2/3 major + 1/5 minor
S. de CHARGE atípica
2/3 major + 0/5 minor
1/3 major + 3/5 minor

Com uma prevalência de 1:10 000 nados-vivos, é uma doença autossómica dominante, embora a maioria dos casos seja esporádica devido a mutações *de novo*. O *CHD7* (chromodomain helicase DNA binding protein), localizado no *locus* 8q12, é o único gene conhecido associado à síndrome de CHARGE e encontra-se mutado em mais de 95% dos doentes que cumprem os critérios clínicos da forma típica de Verloes e em 60-70% dos casos suspeitos (atípicos ou parciais)⁵. A pesquisa da mutação do gene *CDH7* está, por isso, indicada depois de estabelecido o diagnóstico clínico de síndrome de CHARGE, sobretudo nos casos atípicos e parciais. Embora tenham sido refe-

ridos doentes com SK com a mutação no gene *CHD7*, estes indivíduos apresentavam características clínicas da SC, sendo o diagnóstico de SC o mais apropriado para estes doentes.^{6,7}

O cariótipo, habitualmente normal, deve ser avaliado para excluir a existência de cromossomopatias⁸.

Clinicamente, a surdez, frequente na SK, é uma das principais características da SC^{2,6}. As anomalias dos canais semicirculares, detectadas por tomografia axial computadorizada (TAC) do osso temporal, estão presentes em 95% dos casos. As alterações vestibulares podem comprometer o equilíbrio que por sua vez condiciona atraso do desenvolvimento motor⁶. O HH responsável pela hipoplasia dos genitais no sexo masculino e atraso pubertário nos dois sexos é como já referido, um achado frequente. As outras linhas hipofisárias, incluindo a produção de somatotropina e adrenocorticotropina (ACTH), estão geralmente preservadas, embora tenham sido descritos casos de défice de somatotropina e de hipotireoidismo secundário⁹. A maioria dos casos de atraso de crescimento e baixa estatura, estão relacionados com as doenças associadas à síndrome de CHARGE (doenças cardíacas, respiratórias, problemas na alimentação e deglutição)¹⁰.

O pico pós-natal das hormonas luteinizante (LH) e folículo-estimulante (FSH), por manutenção da função da GnRH fetal, permite fazer o diagnóstico de HH nos primeiros 6 meses de vida¹. Depois disso, só volta a ser possível aos 13-14 anos se houver atraso pubertário¹¹.

Relativamente à terapêutica endócrina na SC, a testosterona é recomendada no sexo masculino nos casos de atraso da puberdade na adolescência e para promover o crescimento do pénis nos primeiros meses de vida. No sexo feminino está indicada a terapia de substituição hormonal com estrogénios na puberdade¹². A terapia atempada com hormonas sexuais minimiza os efeitos adversos psicossociais e orgânicos, onde se inclui a osteoporose^{13,14}.

A avaliação clínica e abordagem terapêutica dos doentes com SC devem ser efetuadas por uma equipa multidisciplinar que inclua as especialidades de pediatria, cardiologia, otorrinolaringologia, cirurgia maxilofacial, gastroenterologia, oftalmologia, endocrinologia, terapia ocupacional e terapia da fala.

CASO CLÍNICO

Adolescente de 15 anos, sexo feminino, observada na consulta por atraso pubertário.

É a primeira filha de um casal jovem, saudável e não consanguíneo. Tem uma irmã saudável.

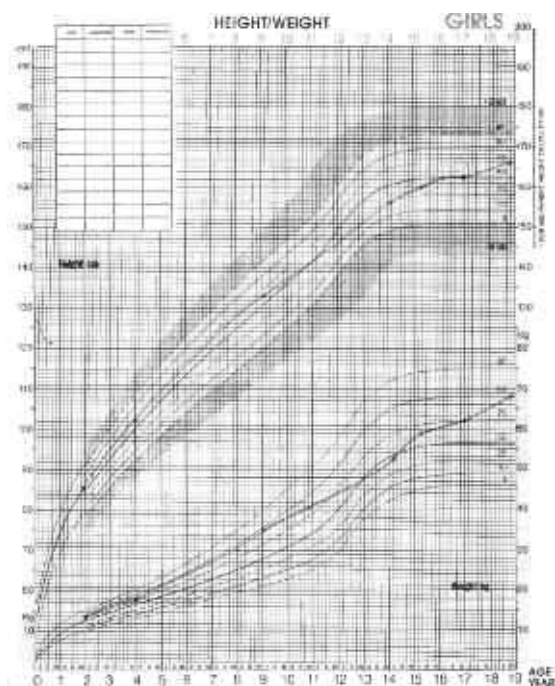
A gestação foi vigiada e sem intercorrências. Nasceu de cesariana às 40 semanas com Apgar 9/10 ao 1º/5º minuto e somatometria apropriada para a idade gestacional (peso 3420g; comprimento 50cm; perímetro cefálico 35cm). Apresentava uma displasia congénita da anca que foi corrigida. Com 1 mês de idade foi operada a uma estenose hipertrófica do piloro.

Teve um atraso da linguagem, embora tivesse verbalizado as primeiras palavras aos 18 meses. Com 4 anos foi diagnosticada surdez neurossensorial moderada a severa à direita e mista, moderada a severa, à esquerda. A TAC dos ouvidos revelou agenesia bilateral dos canais semicirculares. Tem próteses auditivas retro-auriculares e frequentava na altura o 10º ano de escolaridade.

Andou aos 24 meses, correu aos 34 meses e subiu escadas com apoio aos 7 anos. A marcha foi sempre atáxica e de base alargada embora tenha melhorado muito ao longo dos anos. TAC e ressonância magnética (RM) cerebral realizadas aos 3 anos sugeriam ectopia do vérmis cerebeloso inferior.

Ao exame objetivo salientava-se miopia, dismorfia craniofacial ligeira com ponta do nariz e face média achatadas, palato em ogiva, pavilhões auriculares de implantação baixa e hélice displásica. A voz era nasalada e quando questionada

FIGURA 1: Curvas de evolução da estatura e do peso



constatou-se que existia hiposmia. Tinha atraso pubertário (mama – estágio 1 de Tanner; pelo púbico – estágio 2 de Tanner) e crescimento estatura-ponderal normal (figura 1). A marcha era ligeiramente atáxica. Não tinha movimentos em espelho.

A idade óssea era coincidente com a idade cronológica.

No teste de identificação subjectiva de cheiros a doente não conseguiu identificar os cheiros padrão (éter e alfazema, baunilha, canela e mentol).

No estudo analítico efetuado, os níveis basais de FSH, LH e estradiol eram pré-púberes e a prova com LHRH demonstrou comprometimento severo das respostas de LH (0 min: <0,07 mUI/mL; 30 min: 0,3 mUI/mL; 60 min: 0,3 mUI/mL) e FSH (0 min: 0,1 mUI/mL; 30 min: 1,2 mUI/mL; 60 min: 1,7 mUI/mL). O restante estudo endócrino e bioquímico, nomeadamente cortisol, T4, TSH, prolactina e ferritina, foi normal.

A RM hipofisária e hipotalâmica era normal. Os cortes existentes não permitiam observar nem excluir os bolbos olfativos.

O estudo ecográfico da região pélvica revelou um útero com características pré-

púberes e os ovários não eram visualizados, mas a RM pélvica detetou na região anexial direita um ovário com cerca de 1,5 cm de diâmetro; na região anexial esquerda não se identificaram imagens que traduzissem o ovário.

O cariótipo com bandas de alta resolução era normal (46, XX).

Como o quadro clínico era compatível com Síndrome de CHARGE atípica, foi pedido estudo molecular do gene *CHD7*, que foi realizado em laboratório comercial acreditado (Erasmus MC, Roterdão, Holanda). O diagnóstico clínico foi confirmado por análise de sequenciação directa do DNA do gene *CDH7*, com detecção de uma mutação *de novo* (c.5390G>A) no exão 25, que produz a nível da proteína uma alteração *missense*: substituição do aminoácido glicina (hidrofóbico) na posição 1797 por glutamato (ácido) (p.Gly1797Glu). Este aminoácido é altamente conservado em vertebrados. Esta alteração não é encontrada em qualquer uma das amostras representadas no 1000Genome Project. Análise bioinformática prevê esta alteração como patogénica com os programas SIFT, Align GVGD, Mutation Taster e Polyphen-2.

A ecografia reno-vesical, electrocardiograma e ecocardiograma foram normais.

Entretanto, iniciou terapêutica de reposição hormonal com etinilestradiol em doses progressivas, posteriormente substituído por estroprogestativo.

Aos 18 anos foi referenciada para a consulta de endocrinologia de adultos. Estava medicada com estroprogestativo, com desenvolvimento pubertário completo e antropometria adequada (peso 68 kg, altura 1,66 m, IMC 24,7 kg/m²). Constatou-se osteopenia da coluna lombar (T score -1,7) e do fémur (T score -1,4) e iniciou carbonato de cálcio oral. Frequenta o ensino superior.

A doente está informada da necessidade de aconselhamento genético se pretender engravidar.

DISCUSSÃO

Perante uma adolescente com atraso pubertário, hiposmia, hipogonadismo hipogonadotrófico (deficiência isolada de gonadotrofinas) e TAC/RM cerebral sem alterações significativas, a primeira hipótese de diagnóstico colocada foi a Síndrome de Kallmann, onde a surdez neurossensorial é um achado frequente. Na rapariga esta síndrome é raríssima, com uma prevalência de 1:40 000¹.

Por outro lado, a doente apresentava dismorfia craniofacial e ataxia ligeiras. Foi pedida reavaliação pela consulta de genética, onde a doente foi classificada com uma Síndrome de CHARGE atípica de acordo com os critérios de Verloes⁵ (1 sinal major – hipoplasia dos canais semi-circulares; 3 sinais minor – surdez neurossensorial, anomalias do ouvido externo e disfunção hipotálamo-hipofisária).

A pesquisa da mutação do gene *CHD7* confirmou o diagnóstico. Tendo em conta que a alteração não foi encontrada nos pais, o risco para futuras gestações do casal é de 1-2% (possibilidade de mosaicismo gonadal) com diagnóstico pré-natal específico possível⁶. Para a doente há um risco de recorrência de 50% na sua descendência.

CONCLUSÃO

Com a apresentação deste caso clínico, os autores pretendem chamar a atenção da necessidade de pesquisar características clínicas da Síndrome de CHARGE em doentes com hipogonadismo hipogonadotrófico e anosmia, particularmente, surdez, dismorfia dos ouvidos e hipoplasia/aplasia dos canais semicirculares, nos quais se recomenda a pesquisa de mutações do gene *CHD7*.

BIBLIOGRAFIA

1. Dodé C, Hardelin J-P. Kallmann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2009;17:139–46
2. Pallais JC, Au M, Pitteloud N, Seminara S, Crowley WF. Kallmann Syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editores. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. (versão de 4-1-2011, acedida em www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1334)
3. Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr* 1979;95:395-8
4. Pagon R, Graham J, Zonana J, Yong S. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 1981;99:223-7
5. Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: A proposal. *Am J Med Genet* 2005;133A:306–38
6. Lalani SR, Hefner MA, Belmont JW, Davenport SLH. CHARGE Syndrome. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editores. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. (versão de 22-9-2009, acedida em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301296)
7. Blake K, van Ravenswaaij-Arts CM, Hoefsloot L, Verloes A. Clinical utility gene card for: CHARGE syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(9).doi:10.1038/ejhg.2011.45
8. Lalani SR, et al. Spectrum of *CDH7* mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2006;78:303-14
9. Aminzadeh M, Kim HG, Layman LC, Cheetham TD. Rarer syndromes characterized by hypogonadotropic hypogonadism. *Front Horm Res* 2010;39:154-67
10. Blake KD, Kirk JM, Ur E. Growth in CHARGE association. *Arch Dis Child* 1993;68:508-9
11. Pallais JC, Au M, Pitteloud N, Seminara S, Crowley WF. Isolated Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Deficiency Overview. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editores. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. (versão de 14-10-2010, acedida em www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301455)
12. Blake KD, Salem-Hartshorne N, Abi Daoud M, Gradstein J. Adolescents and adult issues in CHARGE syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44:151-9
13. Wheeler PG, Quigley CA, Sadeghi-Nejad A, Weaver DD. Hypogonadism and CHARGE association. *Am J Med Genet* 2000; 94: 228–31
14. Forward K, Cummings EA, Blake KD. Risk Factors for Poor Bone Health in Adolescents and Adults with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet* 2007; 143:839-45