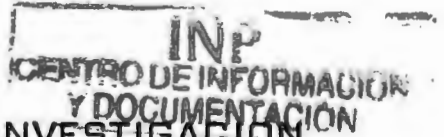




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

MALFORMACIONES CARDIACAS EN LA ASOCIACION CHARGE



TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA

DRA. ADRIANA ALONZO ROJO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN

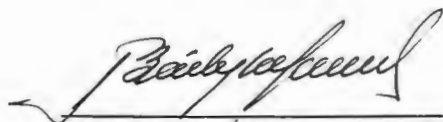
P E D I A T R I A



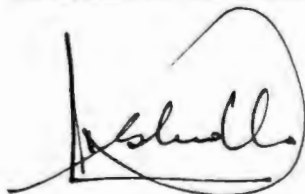
MEXICO, D. F.

MARZO 2000

**MALFORMACIONES CARDIACAS EN LA ASOCIACION
CHARGE.**



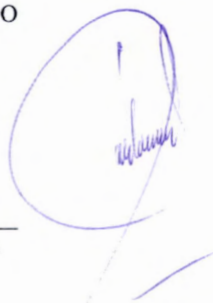
DR PEDRO SÁNCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSTGRADO



DR JESÚS DE RUBENS FIGUEROA
TUTOR DE TESIS



Dedico este trabajo a

Ana Paola y José Elías

Agradecimientos:

Al Dr. Jesús De Rubens, por su valiosa tutoría y amistad

Al Dr. Gabriel Terán, por invaluable amistad y gran ayuda

MALFORMACIONES CARDIACAS EN LA ASOCIACIÓN CHARGE.

Dra. Adriana Alonzo Rojo*, Dr. Gabriel Terán Cano*, Dr. Jesús de Rubens Figueroa**.

*Residente de 3er año de Pediatría Médica, **Cardiólogo Pediatra Adscrito al servicio de Urgencias Pediatría.

RESUMEN

Antecedentes: La Asociación CHARGE es una enfermedad genética esporádica, con múltiples malformaciones, la cual se caracteriza por coloboma, malformaciones cardiacas, atresia de coanas , retraso en crecimiento y desarrollo , anomalías genitourinarias y del oído. Las malformaciones cardiacas se presentaron en 6 de 12 pacientes, siendo las acianógenas las más frecuentes (cortocircuitos de izquierda a derecha). De las cianóticas encontramos un caso de isomerismo. El diagnóstico diferencial se debe realizar, principalmente con el síndrome de Di George y la trisomía 18. El tratamiento está encaminado a corregir las malformaciones presentadas. El pronóstico dependerá de la asociación de trastornos graves como alteración del sistema nervioso, atresia de coanas y cardiopatías cianóticas.

Objetivo: describir el tipo de anomalías que se encuentran en la Asociación CHARGE, en el Instituto Nacional de Pediatría.

Material y Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo de una serie de casos en el Instituto Nacional de Pediatría. Se tomaron en cuenta todos los pacientes que fueron diagnosticados con Asociación CHARGE. El periodo estudiado fue de enero de 1974 a diciembre de 1999.

Resultados: Se encontraron 12 casos con diagnóstico de asociación CHARGE, de los cuales correspondieron 6 al género masculino y 6 al femenino, las edades en el momento del diagnóstico oscilaron

entre 1 mes y 9 años, con un promedio de 4 años y medio. Los 12 casos fueron esporádicos. En solo un caso se encontró una translocación cromosómica (t5;17)(p13;p13).

Las alteraciones oculares se encontraron en 7 de los 12 pacientes de cuales se menciona al coloboma de iris y retina.

De las malformaciones cardiacas se encontraron 6 casos , 5 de tipo acianótico (siendo la comunicación interventricular la más frecuente en 4 de los 5 casos) y un cianótico (isomerismo auricular derecho con defecto de la tabicación aurículo-ventricular)

La atresia de coanas se presento en 8 casos de los 12. Todos los pacientes cursaron con retraso del crecimiento intrauterino o talla baja posterior. Siete de los pacientes presentaron alteraciones genitourinarias. Las alteraciones del oído se presentaron en 6 de los 12 pacientes .

Conclusiones: La asociación CHARGE es una entidad de rara presentación, siendo por igual en hombres que en mujeres, sin patrón de herencia establecido. Las cardiopatías se presentaron en 6 de los 12 pacientes, que es un resultado menor al reportado en la literatura, siendo la CIV la cardiopatía más frecuente, se encontró a un paciente con isomerismo derecho y que además coincide con la presencia de fistula recto-vestibular. Once pacientes de los 12 cursaron con retraso psicomotor, se reportaron 5 casos con enfermedad por reflujo gastroesofágico así como alteraciones faciales, una luxación congénita de cadera y un pectus carinatum.

HEART MALFORMATIONS IN CHARGE ASSOCIATION

Dra. Adriana Alonzo Rojo. Dr. Gabriel Terán Cano, Dr. Jesús de Rubens Figueroa.

ABSTRACT

Introduction: The CHARGE Association is an sporadic spectrum of anomalies which includes: Coloboma, Hear disease, choanal Atresia, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies or deafness, and other associations. Heart malformations are present in 64 to 84% of the cases, being the acyanotic more frequent than cyanotic type. Left to right shunts and the Fallot tetralogy are the most common acyanotic and cyanotic defects respectively. Differential diagnosis should be made mainly with Di George syndrome and trisomy 18. Treatment should focus on the surgical correction of the malformation present. Prognosis would depend on the presence of major malformations such as nervous system anomalies, choanal atresia or cyanotic heart disease.

Objetive: To investigate the abnormalities associated to CHARGE Association in patients of The National Pediatric Institute.

Material and methods: All patients included in the study with diagnosis of CHARGE Association were recorded.

Results: The total of patients were 12 cases, 6 male and 6 female . The range age were between 1 month and 9 years, the average age was 4.5 years. All cases were sporadics and only in a patient there was a report of a chromosomic translocation (t5;17) (p13;p13).

Ocular malformations as coloboma were found in 7 of 12 patients .

Heart malformations were found in 6 of 12 cases. Five acyanotic (being CIV the most frequent: 4 of 5) and only a cyanotic case (auricular isomerism).

Choanal atresia was present in 8 of 12 patients . All patients reported intrauterine growth retardation. Seven patients had genitourinarial alterations. The ear alterations were reported in 6 of 12 patients .

Conclusions: The CHARGE Associattion is not a common entity, with neither predominance in gender or inheritance fashion. There where heart malformations in 6 of 12 patients, being lower than literature reports. CIV was the most commonly found malformation. There was a patient with right isomerism and she also had a rectovestibular fistula, five cases with gastroesophageal reflux and facial malformations, and a case with pectus carinatum and congenital hip luxation.

INDICE

| | | |
|------|--|----|
| 1. | Introducción | 1 |
| 1.1. | Etiología | 1 |
| 1.2. | Características clínicas y diagnóstico | 2 |
| 1.3. | Tratamiento | 5 |
| 1.4. | Pronóstico | 5 |
| 2. | Material y métodos | 7 |
| 2.1. | Análisis estadístico | 8 |
| 2.2. | Consideraciones éticas | 8 |
| 3. | Resultados y discusión | 9 |
| 4. | Conclusiones | 12 |
| 5. | Tablas | 14 |
| 6. | Bibliografía | 15 |
| 7. | Anexo | 17 |

1. Introducción

En 1979 Hall describió 17 niños con atresia de coanas y anomalías congénitas múltiples (1) ; Hittner y cols., reportaron un grupo similar de 10 niños con coloboma, defectos cardíacos, sordera y atresia de coanas (2). Cerca del 50% de las atresias de coanas cursan con otra anomalía congénita. Fue hasta 1980 que se le designó el acrónimo de asociación CHARGE por Pagon y cols., que en inglés significa Coloboma, Heart disease, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies or deafness (3). Se debe de identificar por lo menos la presencia de 4 de los acrónimos para su diagnóstico o clasificación (4-7).

Desde entonces se han reportado alteraciones adicionales, como parálisis facial o asimetría, anormalidades esofágicas y laringeas, malformaciones renales, hendiduras faciales y alteraciones del sistema nervioso central; su frecuencia es aún desconocida, su espectro clínico variable y el pronóstico pobre (8).

1.1. Etiología

Usualmente es de transmisión genética esporádica, de causa desconocida; cariotipo normal. En algunos casos el componente es genético, autosómico dominante o recesivo, se sugiere translocación de los cromosomas 2,3,18 y delección del brazo largo del cromosoma 22, y la posibilidad de afección génica contigua con el Síndrome de Di George, por lo que es necesario evaluar la disfunción tímica y de paratiroides. (6,9,10).

Originalmente se describió la causa teratogénica, la cual no ha sido bien confirmada hasta el momento. Diferentes aspectos sustentan el papel significativo de la edad paterna avanzada (8). Se han sugerido también teratógenos como la talidomida, hidantoína y diabetes materna (5). Existe una alteración crucial en la

embriogénesis alrededor de los días 35 y 38 por una falla en la ruptura de la membrana buconasal primitiva, lo cual nos da como consecuencia la atresia de coanas y defectos cardíacos troncoconales, comunes en esta asociación y alteraciones en la migración , en dirección cefálica de las células de la cresta neural durante la 4 y 5ª semana de la concepción (11).

Todas las alteraciones en la asociación CHARGE ocurren de manera temprana durante el primer trimestre del embarazo y cuya etiología parece ser heterogénea (4,6).

La posibilidad de una etiología diversa: teratógenos, gen simple, aberración cromosómica y otras etiologías deberán ser consideradas en cada familia. Existe un muy bajo riesgo de recurrencia en los padres de un hijo afectado (4).

1.2. Características clínicas y diagnóstico

La asociación CHARGE cursa con varias malformaciones, que tiene como base la nemotecnia y otras asociaciones. Actualmente se han revisado criterios mayores como menores. Los mayores se encuentran en el acrónimo CHARGE y los menores son menos específicos como hendiduras faciales, fistula traqueo-esofágica, talla baja, anormalidades renales, hipoplasia de tiroides y/o paratiroides, anormalidades espinales y de las manos, hombros hacia abajo, cuello alado, teletelia, hernia umbilical u onfalocele. El diagnóstico es incuestionable con 4 características mayores o 3 mayores y 3 menores(10).

C: Las anormalidades oculares ocurren en 88%, que pueden tener un espectro muy amplio desde coloboma 66-86%, hasta anoftalmia, siendo el coloboma de retina más prevalente que el del iris, lo que puede aparentar un ojo estructuralmente normal a la inspección externa; encontrándose también microftalmos,

hipoplasia del nervio óptico, nistagmus, estrabismo y errores de refracción (12).

H: De las afecciones cardíacas (64-84%), las acianógenas son las más frecuentes (69%): la persistencia del conducto arterioso (PCA), comunicación interauricular (CIA), canal atrio-ventricular (C-AV) y la comunicación interventricular (CIV). También se asocian anomalías del arco aórtico, arteria carótida izquierda aislada (8,13,14).

Se pueden manifestar con cianosis, de éstas, la malformación más frecuente es la tetralogía de Fallot (TF) (30%) y anomalías troncoconales como la transposición de grandes arterias (TGA) Se ha descrito asociación de TF con fistula tráqueoesofágica, así como el paladar hendido asociado a arteria subclavia aberrante, anomalías renales con defectos atriales o ventriculares (11).

Cyran en 1987 estudió 6 pacientes; 5 presentaron cardiopatía cianógena. En un estudio acumulativo de 49 pacientes, 32 tuvieron cardiopatía cianógena, en donde se mencionaron otras cardiopatías congénitas como doble cámara de salida del ventrículo derecho (DCSVD), estenosis aórtica (EAo), síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico (SVIH) y tronco común (TC) (13). En forma posterior Lin menciona 42% con anomalías troncoconales, 36% con anomalías del arco aórtico y con un patrón similar del Síndrome de Di George (15). Oley en 1988 describió 20 casos, 16 con cardiopatía encontrando como más frecuente a la CIV y PCA, se presentaron otras malformaciones cardíacas como coartación de la aorta (CoAo), anillo vascular, CIA, C-AV, Ebstein y atresia pulmonar (AP) (5).

Blake en 1990 reportó asociación de TF con enfermedad de Ebstein, CAV con DCSVD y otros casos con conexión anómala total de venas pulmonares (CATVP), doble cámara de entrada de ventrículo izquierdo (DCEVI) y TGA con estenosis pulmonar(EP) (10).

A: Anormalidades de vías aéreas 86% (atresia de coanas 56%) pudiendo ser bilateral, ósea o membranosa; tienen una historia

prenatal de polihidramnios. En la mayoría de los casos constituyen una emergencia perinatal común, por presentar cianosis debida a la obstrucción, debiéndose descartar alteraciones cardíacas (4,5,8,10,16,17).

R: Retraso del crecimiento y desarrollo en 22% de los casos. Se ha observado retraso del crecimiento intrauterino hasta en un 75% de los pacientes (8,10). Algunos autores han descrito un peso normal al nacimiento y al noveno mes empieza a declinar la curva de crecimiento (por debajo de la percentila 3) (5,6).

Las malformaciones del sistema nervioso central se presentan en 55% de los casos (esquisencefalia, holoprosencefalia, encefalocele, agenesia del cuerpo calloso, anomalías de la fosa posterior e hipotonía) (8,15). La disfunción de los nervios craneales puede no ser observada de manera inicial, encontrándose hasta en un 76% con al menos un nervio craneal afectado (6).

G: Las anomalías genitourinarias que se presentan son micropene, criptorquidia, hipospadia, agonadismo, hipoplasia de labios o falla del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios(17). Las alteraciones renales se presentan hasta en un 25% (malrotación, hidronefrosis, reflujo) (6).

E: Alteraciones del oído en el 96% (hipoacusia 92%). Estas alteraciones pueden involucrar el oído externo, medio e interno, asociado o no a sordera, presentándose desde un 89% hasta un 100% de los casos descritos en la literatura, describiéndose unas orejas típicas, las cuales se caracterizan por ser pequeñas (4,5,8,10,16,17).

Las características faciales no se consideran importantes en esta asociación, como lo son en algunos otros síndromes genéticos, sin embargo las características más frecuentes encontradas son: frente ancha, cara cuadrada, puente nasal alto, boca pequeña, asimetría facial, ptosis, cejas arqueadas y orejas protruyentes. Otras son la parálisis facial (54%) hipoplasia malar, paladar hendido,

micrognatia(6). Otros hallazgos son las anomalías del timo y paratiroides, deficiencia de células T, anosmia, disfunción de nervios craneales, laringomalasia (26%) enfermedad por reflujo gastroesofágico (45%), atresia esofágica con fístula (11%) hemivértebras o escoliosis (43%), sindactilia o clinodactilia (47%) (10,17).

Se han encontrado asociación con el síndrome Moebius, fibrosis quística, trisomía 13, 18, delección 4p (4,18, 19,20). El diagnóstico diferencial se debe realizar con síndrome de Di George, el cuál tiene muchas características en común, síndrome alcohol-fetal, Cat-eye, Treacher-Collins, Goldenhar y Sprintzen, embriopatía por ácido retinoico y trisomía 18. Todas estas enfermedades genéticas son fenotípicamente similares (9,11,19,21).

1.3. Tratamiento

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario, teniendo en cuenta el tratamiento quirúrgico en la atresia de coanas para dilatación o malla (Stent), traqueostomía para permitir aspiraciones frecuentes, corrección quirúrgica de las cardiopatías, inserción de tubos de ventilación y reparación auditiva. Estos pacientes deben de someterse a terapia física de audición y lenguaje, por alta frecuencia de sordera, correcciones visuales, suplementos con testosterona y apoyo psicológico (10,22).

1.4. Pronóstico

Es variable, dependiendo de la extensión de los defectos, la severidad del retraso, la posibilidad quirúrgica de la atresia de coanas y la cardiopatía. La sobrevida a un año es del 78%, a 5 años del 70% y a los 10 años 60%.

La mayor mortalidad es en el primer año de la vida (49%) y antes de los 6 meses de edad(83%). Existe una alta mortalidad quirúrgica secundaria a la incoordinación laringofaríngea, la mitad de las muertes se atribuyó a broncoaspiración por abundantes secreciones.

Es de mal pronóstico las siguientes características: género masculino, malformación del sistema nervioso central, lesiones cardíacas cianógenas, atresia de coanas bilateral o fistula traqueo-esofágica (8, 10,11,17).

2. Material y métodos

Se revisaron los expedientes de los pacientes que acudieron al Instituto Nacional de Pediatría entre Enero de 1974 a Diciembre de 1999 (26 años). De 1974 a 1979 y de 1996 hasta 1999 no se encontró ningún caso con esta asociación.

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal de todos los pacientes a los que se les realizó el diagnóstico de CHARGE por 4 criterios mayores o 3 criterios mayores y 3 menores, en edad pediátrica (menos de 16 años de edad) al momento del diagnóstico. Se obtuvieron 12 pacientes con estos criterios.

Se documentaron las siguientes variables:

- género
- edad del paciente
- edad de los padres al momento del diagnóstico
- alteraciones oculares (coloboma, microftalmia, anoftalmia, estrabismo, errores de refracción)
- alteraciones cardíacas (Tetralogía de Fallot, PCA, CIA, CIV)
- atresia de coanas
- retraso del crecimiento y desarrollo (retraso del crecimiento intrauterino, talla y/o peso bajo)
- alteraciones genitourinarias (micropene, criptorquidea, hipoplasia de labios, hipogonadismo, agonadismo, falta de desarrollo de caracteres sexuales secundarios, alteraciones renales)
- alteraciones de oído (sordera)
- alteraciones neurológicas (retraso psicomotor, hipotonía, atrofia, defectos del cuerpo caloso, alteraciones de la fosa posterior)

- otras alteraciones (fistula traqueoesofágica, enfermedad por reflujo gastroesofágico, alteraciones del timo , alteraciones de paratiroides, sindactilia, escoliosis, pectum carinatum, labio hendido, paladar hendido).

Hoja de recoleccion de datos.-Ver anexo 1.

2.1. Análisis estadístico

Se captó la información en una base de datos a través del programa de Excell para Windows, la información obtenida se analizó en una computadora Pentium II con disco duro de 4 Hb.

2.2. Consideraciones éticas

Este trabajo al tratarse de un estudio retrospectivo , no requirió de consideraciones éticas.

3. Resultados y discusión

En 26 años del Instituto Nacional de Pediatría, se diagnosticaron 12 casos de asociación CHARGE. Las edades en el momento del diagnóstico, oscilaron entre 1 mes y 9 años de edad, con promedio de 4 años y medio y una media de 2 años 4 meses. El género correspondió a 6 casos femeninos y 6 masculinos, que dan una relación de 1:1.

Todos los casos fueron esporádicos y en solo uno de ellos se pudo detectar una translocación cromosómica (t5;17)(p13;p13), este caso no tuvo cardiopatía, la edad de los padres estuvo entre los 17 y 40 años de edad (promedio de 28 años); la edad materna entre 20 y 49 años para el padre (promedio 34 años).

Siete de los 12 casos, fueron diagnosticados por 4 criterios mayores o más y 5 con 3 criterios mayores y 3 criterios menores.

- **C:** Se encontraron alteraciones oculares en 7 casos y correspondieron a 3 colobomas de iris unilaterales (uno de ellos asociado a coloboma de retina unilateral), 3 bilaterales (uno de ellos asociado a pseudocoloboma de retina bilateral) y un coloboma de retina unilateral.
- **H:** Se encontraron malformaciones cardíacas en 6 casos, 5 de ellas fueron acianóticas y una cianótica. Se encontraron:
 - un conducto arterioso (PCA) con cierre quirúrgico a temprana edad;
 - tres comunicaciones interventriculares (CIV) de tipo membranoso, diagnosticadas con electrocardiograma y ecocardiografía, una de ellas con corrección quirúrgica del defecto;
 - una CIV de tipo muscular con foramen oval permeable en vías de cierre espontáneo, diagnosticada por ecocardiograma;

- una cardiopatía congénita cianótica compleja que corresponde a un caso de isomerismo auricular derecho con defecto de la tabicación auriculo-ventricular (D-AV) (canal completo), ventrículo único (VU) de características izquierdas, dextrocardia , estenosis pulmonar (EP) e hipoplasia de la rama derecha de la arteria pulmonar , diagnosticada por cateterismo. Este paciente actualmente tiene 6 años de edad y continua acudiendo a control por consulta externa y programada para realizar fistula arterio-sistémica en poco tiempo (ver **Tabla 1**).

De las 7 cardiopatías , 6 de ellas forman parte de los 4 criterios mayores y sólo un paciente con PCA fué parte de 3 criterios mayores y 3 menores.

- **A:** Con atresia de coanas hubo 8 casos . Tres casos unilaterales y 5 bilaterales. Todos ellos recibieron tratamiento quirúrgico.
- **R:** Todos los pacientes cursaron con retraso del crecimiento y desarrollo:
 - 7 con retraso del crecimiento intrauterino, 2 de ellos asociados a talla baja posterior;
 - 5 con talla baja y 2 de ellos asociados a peso bajo.
- **G:** Siete de los pacientes tuvieron alteraciones genitourinarias :
 - 3 con criptorquidia: 2 unilaterales y uno bilateral;
 - 2 con micropene, uno asociado a hipogonadismo;
 - Un paciente con fistula rectovestibular y ano imperforado, que coincide con el asociado a isomerismo
 - Un paciente con pielectasia de riñon izquierdo diagnosticados por ultrasonido.

- **E:** Las anomalías del oído se presentaron en 6 de los 12 casos :
 - cinco con sordera
 - uno con pabellones displásicos.
- Algunos otros criterios (menores) se presentaron con alta frecuencia:
 - alteraciones neurológicas: 11 pacientes cursaron con retraso psicomotor, algunos asociados a parálisis facial, microcefalia, hipotonía, atrofia cerebral ,epilepsia o atrofia cortical.
 - otras alteraciones: enfermedad por reflujo gastroesofágico (7 casos), alteraciones faciales (5 casos); luxación congénita de cadera y pectus carinatum (un paciente) (ver **Tabla 2**).

Actualmente los 12 pacientes se encuentran vivos y acuden a los servicios de consulta externa del Instituto.

4. Conclusiones

La Asociación CHARGE es una entidad de rara presentación, siendo por igual en hombres que en mujeres. No tiene un patrón de herencia genética establecido y se considera actualmente como esporádico, lo cual ocurrió en todos nuestros pacientes. En solo un paciente se pudo detectar una translocación entre los brazos cortos de los cromosomas 5 y 17 (t5;17) (p13;p13), hallazgo que consideramos como novedoso, ya que lo conocido en forma previa, es la presencia de translocaciones de los cromosomas 2, 3 y 18 y deleción 4p del cromosoma 22 (9,18).

La edad de los padres no es un factor significativo para la presentación de esta asociación.

En nuestro estudio, encontramos 6 de los 12 pacientes con cardiopatías, diferente lo encontrado en la literatura (64-84%). Son más frecuentes las cardiopatías acianóticas y de estas la CIV es la más frecuente en 4 de los 6 pacientes, como lo reportado con anterioridad (5). Otros autores encontraron más frecuente las cianóticas (10, 11, 13).

Solo se presentó una cardiopatía cianótica y fue compleja, con isomerismo derecho, D-AV, VU y EP. Este tipo de cardiopatías en forma frecuente se presentan asociadas a otras malformaciones graves (23). Como en este caso, se presentó con 5 criterios mayores y entre ellos fistula rectovestibular y ano imperforado. A diferencia de los otros casos, éste es de diagnóstico reservado y para su mejoría requiere de colocación de fistula sistémico-pulmonar para una mejor oxigenación de los tejidos. Las otras cardiopatías tiene como tratamiento el cierre quirúrgico o la observación de cierre espontáneo, por lo que son de buen pronóstico para la vida y la función.

De los signos mayores de la asociación CHARGE el que más se presentó fue la **R** con retraso del crecimiento y desarrollo en todos los casos. De los criterios menores el más frecuente fue retraso psicomotor en 11 de los 12 pacientes.

El pronóstico de sobrevida en nuestros pacientes es muy bueno debido a que todas las atresias de coanas fueron corregidas quirúrgicamente a tiempo, solo hubo 4 de los 12 pacientes con malformaciones del sistema nervioso central, no hubo fistulas traqueo-esofágicas y a que 5 de los 6 pacientes las cardiopatías presentadas fueron benignas.

5. Tablas

TABLA 1. CARDIOPATIAS EN LA ASOCIACIÓN CHARGE

| Cardiopatía | Número de casos |
|-----------------------|-----------------|
| 1. CIV | 4 |
| a)Membranosa | (3) |
| b)Muscular | (1) |
| 2. PCA | 1 |
| 3. Isomerismo derecho | 1 |
| Total | 6 |

CIV: Comunicación interventricular PCA: Persistencia de conducto arterioso

TABLA 2. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA ASOCIACIÓN CHARGE

| Manifestaciones clínicas | Pacientes |
|---|-----------|
| 1. Retraso del crecimiento y desarrollo | 12 |
| 2. Retraso psicomotor | 11 |
| 3. Atresia de coanas | 8 |
| 4. Trastornos genitourinarios | 7 |
| 5. Coloboma | 7 |
| 6. Alteraciones faciales | 7 |
| 7. Enfermedad por reflujo gastroesofágico | 7 |
| 8. Cardiopatía | 6 |
| 9. Alteraciones del oído | 6 |
| 10. Luxación congénita de cadera | 1 |
| 11. Hernia umbilical | 1 |
| 12. Pectus carinatum | 1 |

6. Bibliografia

1. Hall B.D. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J. Pediatr*, 1979;95:395-8.
2. Hittner H.M, Hirsh N.J, Kreh G.M, Rudolph I. Colobomatous Microphthalmia, Heart Disease, Hearing Loss and Mental retardation a Syndrome. *J. Pediatr oftalmol strabismus*, 1979;16:122-8.
3. Pagon Ra, Graham JM, Sybert VP. The CHARGE association. *Clin Res*, 1980;28:118A.
4. Pagon R.A., Graham J.M, Zonana J, Yong S-L. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J of Pediatr*, 1981;99:223-27.
5. Oley CA, Baraitser M, Grant DB. A reappraisal of the CHARGE association. *J of Med Genetics* , 1988;25: 147-56.
6. Blake K.D, Davenport S.L, Hall B.D, Hefneer M.A, Pagon R.A
CHARGE association an update an review for the primary pediatrician. *Clinical Pediatrics*, 1998;37:159-73.
7. Jones K.L.Smith's recognizable patterns of human malformation 5th ed, Ed Samders, Philadelphia. USA, 1997:668-70.
8. Tellier A.L, Cormier D, Abadie V, Amiel J, Sigaudy S, Bonnet D et al. CHARGE syndrome: Report of 47 cases and review. *Am J of Med Genetic*, 1998;76: 402-9.
9. Clementi M, Tenconi R, Turolla L, Silvan C, Bortotto L, Artifoni L. Apparent CHARGE association and chromosome anomaly: chance or contiguous gene syndrome. *Am J Med Genet* 1991;41:246-50.
10. Blake KD, Russell E, Morgan DW, Ratcliffe JM, Wyse RK. Who's in CHARGE? Multidisciplinary management of patients with CHARGE association. *Arch Dis in Childhood*, 1990;65:217-23.
11. Wyse RK, al-Mahdawi S, Burn J, Blake K. Congenital heart

- disease in CHARGE association. *Pediatr Cardiol*, 1993;14:75-81.
12. Russell-Eggitt IM, Blake KD, Taylor DS, Wyse RK. The eye in the CHARGE association, *Br J Ophthalmol*, 1990;74:421-6.
 13. Cyran S.E, Martinez R, Daniels S, Dignan P, Kaplan S. Spectrum of congenital heart disease in CHARGE association, *J of Pediatrics* 1987;110:576-7.
 14. Ghalili K, Issenberg HJ, Freeman NJ, Brodman RF: Isolated left carotid artery in CHARGE association: diagnosis and repairer. *Ann Thorac Surg*, 1990;50:130-2.
 15. Lin AE, Siebert JR, Graham JM. Central nervous system malformations in the CHARGE association. *Am J Med Genet*, 1990;37:304-10.
 16. Morgan D, Bailey M, Phelps P, Bellman S, Grace A, Wyse R. Ear-nose-throat abnormalities in the CHARGE association. *Arch Otolaryngol Head, Neck Surg*, 1993;119:49-54.
 17. Edwards BM, Van Riper LA, Kileny PR. Clinical manifestations of CHARGE association. *Int J of Pediatric Otorhi*, 1995;33: 23-42.
 18. Byerly KA, Pauli RM. Cranial nerve abnormalities in CHARGE association. *Am J Med Genet*, 1993;45:751-7.
 19. Blake K, Kirk JM, Ur E. Growth in CHARGE association. *Arch Dis in Child*, 1993;68:508-9.
 20. Giorgetti R, Gelso C, Riganti G, Bussolini A, Guerraggio L, Brugnoli G. A Case of CHARGE with fibrocystic disease of the pancreas . *Minerva Pediatr* , 1992;44:451-4.
 21. Lee WT, Hou JW, Yau KI, Wang TR. Trisomy 18 in a patient with CHARGE association. *J Formos Med Assoc*, 1995;94:60-2.
 22. Buyse M Birth defects. *Encyclopedia*, 1994, 1st Ed;1:308-9.
 23. De Rubens JF., Medrano GC, Arteaga MM, Quero MJ, Espino JV. Isomerismos: Estudio clinico de 63 casos . *Rev lat Cardiol*, 1989; 10 :261-81.

7. ANEXO

HOJA DE RECOLECCION DE MALFORMACIONES CARDIACAS EN LA ASOCIACIÓN CHARGE

Numero de paciente _____

Nombre _____

Genero (1. masculino, 2. femenino) _____

Número de expediente _____

Edad (en meses) _____

Fecha del diagnóstico(día, mes, año) _____

Edad de los padres al nacimiento del paciente
(en años, P. padre, M. Madre) _____ P M

Tipo de herencia (autosómica dominante 1. sí, 2. no) _____

MALFORMACIONES (1. si 2.no)

1.-ALTERACIONES OCULARES

Coloboma

a)Iris _____

b)Retina _____

Microftalmia _____

Anoftalmia _____

Estrabismo _____

Errores de refraccion _____

Otros _____

Cuales? _____

2.-ALTERACIONES CARDIACAS

Tetralogía De Fallot _____

PCA _____

CIA _____

CIV _____

Otras _____

Cuales? _____

3.-ATRESIA DE COANAS

Bilateral _____

Unilateral _____

Osea _____

Otros _____

Cuales? _____

4.-RETRASO DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Retraso del crecimiento intrauterino _____

Talla baja _____

Otros _____

Cuales? _____

5.-ALTERACIONES GENITOURINARIAS

Hipoplasia genital:

Micropene _____

Hipoplasia de labios _____

Criptorquidea _____

Hipogonadismo _____

Agonadismo _____

Falta de desarrollo de caracteres sexuales sec _____

Alteraciones renales _____

Cuales? _____

Otras _____

Cuales? _____

6.-ALTERACIONES DE OIDO

Sordera _____

Alteraciones externas _____

Cuales? _____

Otras _____

Cuales? _____

7.-ALTERACIONES NEUROLÓGICAS

- RPM _____
- Hipotonía axial _____
- Atrófia _____
- Defectos del cuerpo calloso _____
- Alteraciones de la fosa posterior _____
- Otras _____
- Cuales? _____

8.-OTRAS ALTERACIONES

- a)Fistula traqueoesofágica _____
- b)ERGE _____
- c)Alteraciones del timo _____
- d)Alteraciones de paratiroides _____
- e)Sindactilia _____
- f)Escoliosis _____
- g)Alteraciones faciales _____
- Cuales? _____
- h)Pectus carinatum _____
- i)Labio hendido _____
- j)Paladar hendido _____
- k)Otras _____
- Cuales? _____

9.-ESTUDIOS REALIZADOS (a= normal, b= anormal)

- Ecocardiograma _____
- Cual? _____
- Electrocardiograma _____
- Cual? _____
- Cateterizacion _____
- Cual? _____
- Electrorretinograma _____
- Cual? _____

-Ultrasonido _____

Cual? _____

-Potenciales auditivos _____

Cual? _____

-Potenciales visuales _____

Cual? _____

-Audiometria _____

Cual? _____

-Campimetria _____

Cual? _____

Estudio genético _____

Cual? _____

10.-DIAGNOSTICOS ASOCIADOS

Cuales? _____

11.-EVOLUCION

Vivo _____

Muerto _____

Autopsia _____

Resultado _____

Edad(en meses) de muerte _____

Abandonó _____

Causa _____

Corrección quirúrgica _____

 Cardíaca _____

 Atresia de coanas _____

