

# Antenatal kardiyopati ve sağ renal agenezi tanılı CHARGE sendromu olgusu

## A case with CHARGE syndrome with antenatal diagnosis of cardiopathy and right renal agenesis

Sema TANRIVERDİ<sup>1</sup>, Özge Altun KÖROĞLU<sup>1</sup>, Özgür ÇOĞULU<sup>2</sup>, Mehmet YALAZ<sup>1</sup>, Ferda ÖZKINAY<sup>2</sup>, Nilgün KÜLTÜRSAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Neonatoloji Bilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Genetik ve Teratoloji Bilim Dalı, İzmir

### ÖZET

CHARGE sendromu kolobom, kalp defekti, koanal atrezi, büyüme ve gelişme geriliği, genital hipoplazi, kulak anomalisi veya sağırılık gibi anomalilerin eşlik ettiği bir sendromdur. Konjenital kalp defektleri %75-80 oranında görülmektedir ve en sık görülen Fallot Tetralojisidir. Prenatal dönemde kardiyopati saptanarak hastanemize refere edilen ve postnatal dönemde Fallot Tetralojisine eşlik eden bilateral koroid ve iris kolobomu, sol mikrofthalmi, kulak anomalisi, mikropenis, inmemiş testis, sağ renal agenezi, sol veziköüretal reflü bulgularıyla CHARGE sendromu tanısı alan 15 günlük yenidoğan bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Fallot tetralojisi, kolobom, yenidoğan, CHARGE sendromu

### ABSTRACT

CHARGE syndrome is a syndrome with coloboma, heart defect, choanal atresia, retarded growth and development, genital hypoplasia. Congenital heart defects occur in 75-80% of patients. Tetralogy of Fallot is the commonest heart defect. We report a 15 day old newborn antenatally diagnosed and referred to our hospital for cardiopathy but postnatally presented with bilateral iris and choroid coloboma, left microphthalmos, micropenis, cryptorchidism, right renal agenesis, left vesicoureteral reflux and tetralogy of Fallot and diagnosed as CHARGE syndrome.

**Key words:** Tetralogy of Fallot, coloboma, newborn, CHARGE syndrome

**Alındığı tarih:** 22.12.2012

**Kabul tarihi:** 15.02.2013

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Sema Tanrıverdi, 6794

Sok. No:20, D:12, Karşıyaka-İzmir

**e-mail:** drsemarala@yahoo.com

### GİRİŞ

CHARGE sendromu, kolobom, büyüme gelişme geriliği, santral sinir sistemi anomalileri, kalp defektleri, genital hipoplazi, koanal atrezi ve kulak anomalileri ile karakterize birden fazla sistemi ilgilendiren, nadir görülen, doğumsal, genetik bir bozukluktur. CHARGE sendromu, 1979 yılında Hall ve ark. tarafından koanal atrezi ile birlikte multiple konjenital anomalisi olan 17 çocukta tanımlanmıştır <sup>(1,2)</sup>. 1981 yılında Pagon ve ark. ilk defa CHARGE akronimini (Kolobom, kalp defektleri, koanal atrezi, büyüme ve

gelişme geriliği, genital hipoplazi, kulak anomalileri veya sağırılık) kullanmışlardır <sup>(2)</sup>. 1998 yılında Blake ve ark. CHARGE sendromunun major (koanal atrezi, kolobom, kulak anomalisi ve kranial sinir anomalisi) ve minör kriterlerini tanımlamışlardır ve 4 major veya 3 major ve 3 minör kriter saptanması ile tanı konulur <sup>(3)</sup>. 2003 yılında bu kriterler tekrar gözden geçirilmiş ve CHARGE sendromu klinik tanı kriterleri için 3 major veya 2 major ve 3 minor kriterin olmasının yeterli olduğu saptanmıştır. Sıklığı 10000'de 0,1 ila 1,2 arasında görülmektedir <sup>(4)</sup>. Prenatal dönemde kardiyopati ve renal agenezi tanısı

olan ve postnatal dönemde Fallot tetralojisi operasyonu olduktan sonra bilateral iris ve koroid kolobomu, sol mikroftalmis, inmemiş testis, mikropenis, kulak ve renal anomalileri ile CHARGE Sendromu tanısı alan 15 günlük olgu sunulmuştur.

## OLGU

20 yaşında G1P0 anneden SAT'a göre 40-41 haftalık vajinal yolla 2900 gr olarak doğan olgu prenatal dönemde saptanan kardiyopati ve sağ renal agenezisi nedeniyle yatırıldı. Soygeçmişinde anne baba arasında 1 derece kuzen evliliği olduğu öğrenildi. Fizik muayenesinde doğum ağırlığı: 2840 gr (10-25p), boy: 45 cm (<10p), baş çevresi: 33,5 cm (25-50p), kardiyak nabız: 142/dk., saturasyonu: %79, solunum sayısı:38/dk., kan basıncı: 55/30 (38) mmHg idi. Santral siyanozu olan hastanın kardiyak oskültasyo-



Resim 1a,b. Olgunun mikroftalmus ve düşük kulağı.

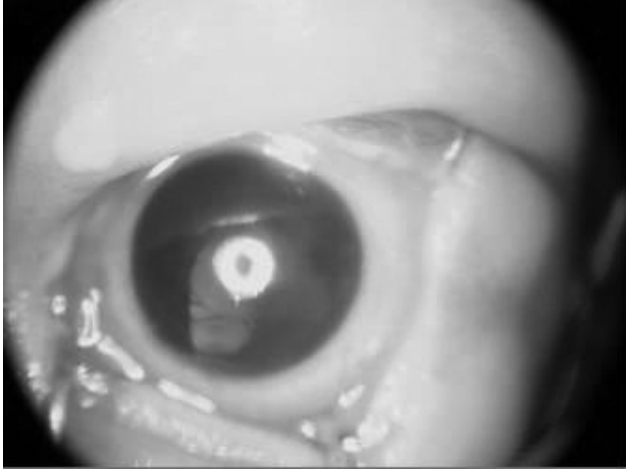


Resim 1c. Olgunun inmemiş testisi

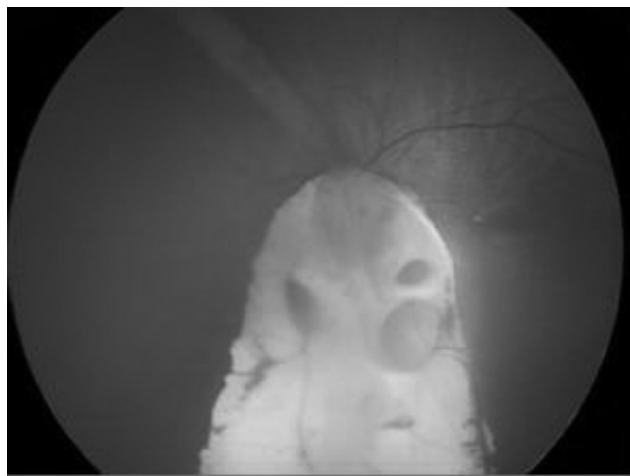
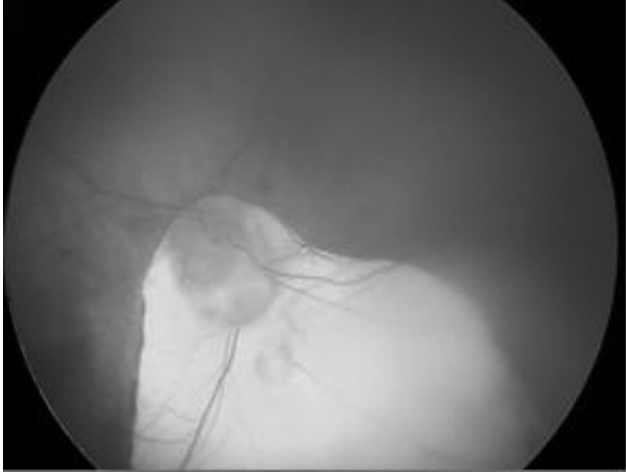
nunda üfürüm saptanmadı. Akciğer oskültasyonu olağandı. Sol mikroftalmusu, düşük kulağı, mikrognatisti bulgularının olduğu atipik yüz görünümü mevcuttu (Resim 1a,1b). Genital bakısında inmemiş testis ve mikropenisi saptandı (Resim 1c).

Hemogramında lökosit: 20220/mm<sup>3</sup>, hemoglobin: 17,7 g/dL, hematokrit : % 51,5, trombosit: 340.000/mm<sup>3</sup>. Biyokimya değerleri Na: 133,5 mmol/L, K: 5,1 mmol/L, Ca: 9,4 mmo/l, Üre: 17,1 mg/dL, Cr: 1,3 mg/dL, AST:122 mg/dL, ALT:16 mg/dL, ALP:77 mg/dL saptandı. Hastanın gününe uygun sıvısı ayarlandı. Oda havasında izleme alındı. Çekilen EKO'da pulmoner atrezili Fallot tetralojisi saptanan hastaya Prostaglandin infüzyonu başlandı. Yaşamının 3. gününde sol Modifiye Blalock Tausing şant operasyonu olan hastanın oda havasında saturasyonları %82-88 arasında seyretti, anti agregan dozda asetilsalisilik asit başlandı. Kontrol EKO'da şantın fonksiyone olduğu görüldü. Prenatal dönemde saptanan renal patolojisine yönelik yapılan renal ultrasonografide sağ renal agenezi, ve solda grade 4 hidronefroz saptandı. Çekilen miksiyosistüretrografi ise sol böbrekte grade 4-5 veziköüretal reflü saptandı. Hastaya profilaktik antibiyotik tedavisi başlandı. Renal agenezisi olan hastanın doğumdan sonra saptanan kreatinin değerindeki yükseklik izleminde geriledi, idrar çıkışı normal sınırlarda seyretti. Renal agenezisi, Fallot tetralojisi, atipik yüz görünümü, inmemiş testis ve mikropenisi olan hastada genetik açıdan FISH analizi normal olarak bulundu. Karyotipi 46 XY idi. Genetik sendromlar açısından çekilen ekstremiteler,

vertebra grafileri normal olarak yorumlandı. Sol mikroftamusu olan hastanın göz bakışında bilateral iris ve koroid kolobom saptandı (Resim 2a,b,c).



Resim 2a. Olgunun ön segment görüntüsü



Resim 2b,c. Bilateral optik disk ve iris ve koroid kolobomu.

İşitme testinde sol ve sağ kulak testlerini geçemedi. Hastada saptanan Fallot tetralojisi, kolobom, işitme kaybı, renal anomaliler, mikropenis, inmemiş testis bulgularıyla CHARGE sendromu düşünüldü. İleride gelişebilecek mental gerilik ve davranışsal problemler açısından takibe alındı. Aileye genetik danışmanlık verildi.

## TARTIŞMA

CHARGE sendromu, göz anomalileri, büyüme gelişme geriliği, santral sinir sistemi anomalileri, kalp defektleri, genital hipoplazi, koanal atrezi ve kulak anomalileri ile karakterize birden fazla sistemi ilgilendiren, nadir görülen bir sendromdur (2). Çoğunlukla sporatik olan bu sendromda otozomal resesif veya dominant kalıtımlarda bildirilmiştir (5).

CHARGE sendromlu olguların %75-80'inde konjenital kalp defektleri (VSD, ASD, PDA, Fallot tetralojisi, Endokardiyal yastık defekti) görülmektedir. En sık görülen konjenital kalp defekti %33 oranında Fallot tetralojisidir (2,4). Olgumuzda prenatal dönemde kardiyopati saptanmış ve postnatal çekilen EKO'da Fallot tetralojisi saptanıp yaşamının 3. gününde opere edilmiştir.

Göz anomalilerinin görülme sıklığı %80 oranındadır. Kolobom başta olmak üzere mikroftalmi, fotofobi, retina dekolmanı en sık görülen göz anomalileridir (6,7). Bizim olgumuzda bilateral iris ve koroid kolobomu ve sol mikroftalmi saptanmıştır.

Koanal atrezi %50-60 oranında görülmektedir (8) ve bizim olgumuzda saptanmamıştır.

CHARGE sendromlu olguların %90 ila %100'ünde ayırt edici kulak anomalileri bulunmaktadır (3,4). İşitme kaybı olguların %40'ında görülebilmektedir. Kare şeklinde düşük kulak, iletim veya nörosensoriyal tipte işitme kaybı, orta veya iç kulak anomalileri gibi bildirilen kulak anomalilerinden olgumuzda düşük kulak ve işitme kaybı saptanmıştır.

CHARGE sendromunun minör kriterlerinden genital-üriner problemler özellikle erkeklerde sık görülürken kızlarda bu problemlerin tanınması daha

zor olduğu için daha az sıklıkta görülmektedir. CHARGE sendromunda görülen genital anomaliler mikropenis, inmemiş testis, penil agenezi, hipospadia, bifid skrotum, uterus-serviks veya vajen agenezisidir. Bu sendromda bildirilen renal anomaliler ise tek böbrek, renal hipoplazi, hidronefroz, veziköüreter reflüdür<sup>(9)</sup>. Bizim olgumuzda genital anomalilerden mikropenis, inmemiş testis, renal anomalilerden renal agenezi, veziköüreteral reflü saptandı.

CHARGE sendromu, VACTERL sendromu, DiGeorge sendromu, Velokardiofasial sendrom, Cat Eye sendromu, Retinoik asid embriyopatisi, PAX2 mutasyon anomalisi ile karışabilmektedir<sup>(10-12)</sup>. Olgumuzda VACTERL sendromunu düşündüren vertebral, trakeoözofageal, radius anomalileri ve anorektal atrezi gibi bulgular saptanmadı. Fallot terolojisi, hem Digeorge hem de CHARGE sendromunda en sık görülen kalp defektidir. CHARGE sendromu düşülen her hastadan Digeorge sendromu ve Velokardiofasial sendrom açısından FISH analizi yapılması önemlidir; olgumuzda yapılan FISH analizinde 22 q11 delesyonu saptanmadı ve izleminde Digeorge Sendromunu destekleyen hipokalsemisi gözlenmedi. Kolobom ve renal anomalilerle karakterize 22. kromozomda duplikasyon olan Cat-Eye Sendromu, olgumuzda bakılan kromozom analizinin 46 XY şeklinde değerlendirilmesi nedeniyle düşünülmedi. Retinoik asid embriyopatisi, gebelikte retinoik asit kullanımı sonucu oluşan kardiyak, santral sinir sistemi, kulak ve yüz anomalileri ile karakterize CHARGE sendromuna göre daha ağır seyreden bir durumdur<sup>(10)</sup>. Olgumuzda annenin gebeliğinde retinoik asit maruziyetinin olmadığı öğrenildi. PAX 2 mutasyonuna bağlı renal problemler ve kolobom görülebilmektedir, ancak CHARGE sendromunun diğer bulguları bu mutasyonlarda çok nadir görülmektedir<sup>(12)</sup>. CHARGE sendromlu olguların çoğunda kromatin organizasyonu ile ilgili CHD 7 geninde mutasyon saptanmaktadır<sup>(2)</sup>. Olgumuzda kolobom, kulak, genital ve renal anomalileri yanında kardiyak anomalisi de mevcuttu.

Sonuç olarak son yıllarda gelişmiş ultrasonografik incelemelerde prenatal dönemde saptanan kardiyak

anomalilerde eşlik edebilecek ve sendrom tanısı koydurabilecek göz, kulak, renal ve genital anomaliler gibi diğer anomaliler açısından dikkatli olunmalıdır.

## KAYNAKLAR

- Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr* 1979;95:395-398. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(79\)80513-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(79)80513-2)
- Khan S, Orenstein SR. Congenital anomalies. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor FN, Geme 3 JW, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics 19<sup>st</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p.1262-3. PMID:21732290
- Blake KD, Davenport SLH, Hall BD, Hefner MA, Pagon RA, Williams MS et al. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr* 1998;37:159-173. <http://dx.doi.org/10.1177/000992289803700302>
- Tellier AL, Cormier-Daire V, Abadie V, Amiel J, Sigaudy S, Bonnet D et al. CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet* 1998;76:402-209. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980413\)76:5<402::AID-AJMG7>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980413)76:5<402::AID-AJMG7>3.0.CO;2-O)
- Clementi M, Tenconi R. Apparent CHARGE association and chromosome anomaly: chance or contiguous gene syndrome. *Am J Med Genet* 1991;41:246-255. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.1320410223> PMID:1785643
- Russel-Eggitt IM, Blake KD, Taylor D, Wyse RK. The eye in CHARGE association. *Br J Ophthalmol* 1990;74:421-426. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.74.7.421>
- Akısı M, Özkınay F, Özyürek R, Küçüktaş A, Kültürsay N. The CHARGE Association in a newborn infant. *Turkish Journal of Pediatrics* 1998;40:282-287.
- Blake KD, Russell-Eggitt IM, Morgan DW, Ratcliffe JM, Wyse RKH. Who's in CHARGE? Multidisciplinary management of patients with CHARGE association. *Arch Dis Child* 1990;65:217-223. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.65.2.217> PMID:2317068 PMCID:PMC1792224
- Balke KD, Salem-Hartshorne N, Abi Daoud M, Gradstein J. Adolescent and adult issues in CHARGE syndrome. *Clin Pediatr* 2005;44:151-159. <http://dx.doi.org/10.1177/000992280504400207>
- Emanuel BS, Budarf ML, Selliger B, Golmuntz E, Driscoll DA. Detection of microdeletions of 22 q11.2 with fluorescence in situ hybridization (FISH): diagnosis of Digeorge (DGS), velo-cardio-facial (VCF) syndrome, CHARGE association and conotruncal cardiac malformations. *Am J Hum Genet* 1992;51:A3.
- Driscoll DA, Budarf ML, Emanuel BS. A genetic etiology for Digeorge syndrome: consistent deletions and microdeletions of 22q11. *Am J Hum Genet* 1992;50:924-933. PMID:1349199 PMCID:PMC1682598
- Martin DM, Probst FJ, Fox SE, Schimmenti LA, Semina EV, Hefner MA et al. Exclusion of PITX2 mutation as a major cause CHARGE association. *Am J Med Genet* 2002;11:27-30. <http://dx.doi.org/10.1002/ajmg.10473> PMID:12124729