

# CİDDİ SOLUNUM SIKINTISI İLE SEYREDEN CHARGE SENDROMU OLGUSU\*

Sedat ÖKTEM, Gülnur TOKUÇ, Özlem KETENCİ, Kadriye CANTÜRK

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Çocuk Hastalıkları Kliniği

CHARGE Sendromu; kolobom, kalp defektleri, koanal atrezi, büyüme geriliği, genital hipoplazi, kulak anomalileri ve/veya sağırılık gibi assosiyel bulgu ve anomaliler ile karakterize nadir görülen bir sendromdur. CHARGE Sendromlu çocuklar birçok cerrahi girişimin yanı sıra yoğun medikal tedaviye de ihtiyaç duyarlar; ayrıca multidisipliner yaklaşımla kardiyoloji konsültasyonu, ayrıntılı göz muayenesi, işitme yardımı, özel eğitim desteğine ihtiyaçları vardır. Bu yazıda CHARGE Sendromu düşündüğümüz, koanal atrezi, dismorfik yüz görünümü, karakteristik kulak, sağ gözde kolobomu, sol gözde mikroftalmi ve total retina dekolmanı, mikropenis ve skrotum hipoplazisi bulunan 25 günlük bir erkek çocuğunu sunduk.

**Anahtar Sözcükler:** CHARGE Sendromu; çocuk; koanal atrezi; kulak, dış/anomaliler; mikroftalmi; koloboma.

## CHARGE ASSOCIATION WITH SEVERE RESPIRATORY DISTRESS

*CHARGE association (or syndrome) is a rare disorder that arises during early fetal development and affects multiple organ systems and characterized by Coloboma, Heart defect, Atresia of choanae, Retarded growth and development, Genital hypoplasia, Ear anomalies/deafness. In this article, we described a 25-day-old male child with atresia of the choanae, dysmorphic face appearance, characteristic ear, coloboma in his right eye, microphthalmia, retinal detachment in his left eye, micropenis and scrotal hypoplasia. Children with CHARGE association require intensive medical management as well as numerous surgical interventions. They also need multidisciplinary follow up including cardiology consultation; complete eye examination, hearing aids and adapted educational and therapeutic services.*

**Key Words:** CHARGE Syndrome; child; choanal atresia; ear, external abnormalities; microphthalmos; coloboma.

CHARGE Sendromu (Asosiasyonu) (CS) ilk defa 1979 yılında, Hall tarafından koanal atrezi açısından araştırılan 17 multipl doğuştan anomalili çocukta tanımlanmıştır.<sup>[1]</sup> CHARGE akronimi ilk defa 1981 yılında Pagon ve ark. tarafından kullanılmıştır. CS'de; kolobom (*Coloboma*), kalp defektleri (*Heart defects*), koanal atrezi (*Atresia of choana*), büyüme geriliği (*Retarded growth*), genital hipoplazi (*Genital hypoplasia*), kulak anomalileri ve/veya sağırılık (*Ear abnormalities/deafnes*) gibi bulgular bulunmaktadır. Ek olarak, hipopitüitarizm, beyin anomalileri, fasyal paralizi, mikrognati, yarık damak, yutma güçlükleri, trakeoözofageal fistül görülebilir.<sup>[2]</sup>

Blake ve ark. 1998 yılında CS'nin majör ve minör kriterlerini yayınlamışlardır. Majör kriterler çoğunlukla bu sendrom ile ilişkili iken nadiren diğer sendromlarda da görülmektedir. Minör kriterler ise daha az sıklıkta görülen ya da daha az spesifik özelliklerdir.<sup>[3]</sup> Bu kriterler 2003 yılında gözden geçirilmiştir (Tablo I).<sup>[4]</sup> Son olarak 2004'te 8q12 kromozomunda CHD7 geni rapor edilmiş olup CS'li çocukların %65'inde gösterilen bu gen, ebeveynlerin hiçbirinde saptanamamıştır.<sup>[5]</sup> Bu genin bulunmasıyla olguların büyük bir çoğunluğunun yeni mutasyonla ortaya çıktığı bildirilmekle birlikte, CS'nin otozomal dominant bir sendrom olduğu ortaya konmuştur.

\*49. Milli Pediatri Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur (14-17 Eylül 2005, İstanbul).

**Başvuru tarihi:** 31.10.2005 **Kabul tarihi:** 15.7.2006

**İletişim:** Dr. Sedat Öktem, Merdivenköy Mah., Merdivenköy Yolu Sok., Birler Apt. No: 41/25, 34732 Göztepe, Kadıköy, İstanbul.

**Tel:** +90 - 216 - 441 39 00 / 2546 **e-posta:** sedatoktem@hotmail.com

Ancak fetüsde bu gendeki değişikliğe neyin neden olduğu hala bilinmemektedir.<sup>[5]</sup> İnsidansı 1/8.500-10.000 arasında değişmektedir.<sup>[6-8]</sup>

## OLGU SUNUMU

Dismorfik yüz görünümü ve koanal atrezisi olan 25 günlük erkek hasta özel bir hastaneden kliniğimize ileri değerlendirme için sevk edildi.

Olgu, 27.03.2005 tarihinde intrauterin hipoksi nedeniyle bir devlet hastanesinde sezeryan ile doğmuş, doğduktan sonra ağlamasının olmaması, siyanozunun olması üzerine entübe edilerek özel bir hastanenin yoğun bakım ünitesine sevk edilmişti. Genel durumu kötü olup, koanal atrezi, dismorfik yüz görünümü, genital hipoplazisi olan olgunun solunumu efektif değilmiş. Mekanik ventilatörle solunum desteği sağlanan hastanın ikinci gün konvülziyonunun

**Tablo I.** CHARGE Sendromu'nun majör ve minör kriterleri\*

Majör bulgular	Özellikleri	Sıklık (%)
Oküler koloboma	• İris, retina, koroid, disk kolobomu, mikroftalmi	80-90
Koanal atrezi ya da stenoz	• Tek taraflı ya da iki taraflı, membranöz ya da kemik, stenoz ya da atrezi	50-60
Kranyal sinir anomali ya da disfonksiyonları	• I anozmi • VII Fasyal palsi (tek taraflı ya da iki taraflı) • IX/X yutma sorunları	Sık 40 70-90
Karakteristik kulak anomalileri (Şekil 1a)	• Kısa ve geniş kulaklar, kulak memesi küçük veya hiç yok, heliks (dış kıvrım) belirsiz, anti-heliks (iç kıvrım) çok belirgin ve tragusla devamlılık içinde değil • Orta kulak: Kemik malformasyonlar MRI'da görülüyor. Kr. seröz otit • İç kulak: Koklea ve vestibulada defektler (denge problemleri) MRI da görülebilir.	80-100 Sık 80-90
Minör bulgular	Özellikleri	Sıklık (%)
Karakteristik CHARGE yüzü (Şekil 1b)	• Yüz kare şeklinde, alın düz ve belirgin, kaşlar yay şeklinde, gözler büyük, bazen göz kapağı düşük, burun kökü belirgin ve bazen kare şeklinde, ağız küçük, bazen çene de küçük, fasyal asimetri	50'den fazla
Karakteristik CHARGE eli	• Küçük veya sıra dışı bir başparmak, düz bir avuç ve hokey sopası şeklinde avuç içi çizgisi	50'den fazla
Orofasyal	• Yarık damak • Yarık dudak ve/veya damak	20-30 25
Doğuştan kalp malformasyonları	• Fallot tetralojisi, AV kanal defektleri, aort arkı anomalileri	60-70
Genital (Hipogonadotropik hipogonadizm)	• Erkek: Mikropenis, kriptorşidizm • Kız: Hipoplastik labia, • Her iki cinste: Gecikmiş inkomplet puberte gelişimi	70-80 Sık ? 50
Postnatal büyüme geriliği	• Büyüme hormonu eksikliği • Kısa boy	? 70
Hipotoni	• Özellikle üst vücutta	? 75

### Diğer bulgular

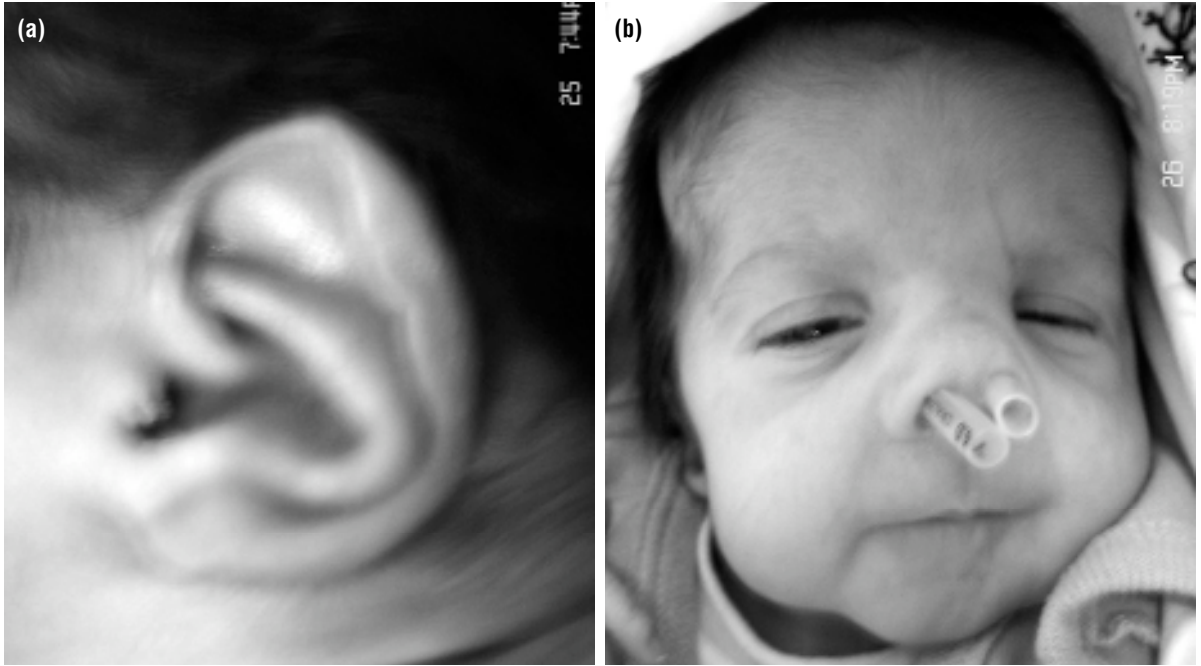
Üriner yol ve/veya renal anomaliler, büyüme gelişme geriliği, trakea ve/veya özofagus anomalileri, kronik otit ve sinüzit, konvülziyon, meme başı anomalileri, omfalosel

### Gözden geçirilmiş 2003 yılındaki kriterlere göre klinik tanı kriterleri

Kesin CHARGE : 3 majör veya 2 majör ve 3 minör bulgu

Olası CHARGE: 1 majör bulgu ve birçok minör ya da diğer bulgular

\*Lawand C, Graham JM, Jr, Prasad C, Blake KD (2003). CHARGE association / syndrome: Looking ahead. Published by the Canadian Pediatric Surveillance Program (CPSP) 2003 Resources.



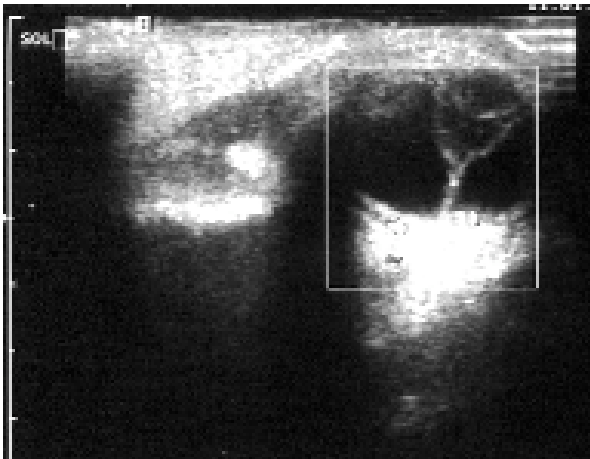
**Şekil I. (a)** CHARGE Sendromlu olguda karakteristik kulak anomalisi. **(b)** Yüz görünümü dismorfik ve asimetrik.

olması üzerine fenobarbital verilmiş. Genel durumu ve kan gazları düzeldikten altı gün sonra ekstübe edilmiş. Koanal atrezi nedeniyle 12.04.2005 tarihinde İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi KBB Anabilim Dalı'nda ameliyat edilmiş.

Olgunun anne ve babası 40 yaşındaydı ve sağlık sorunları yoktu. Sekiz sağlıklı kardeşi olan olgunun soy geçmişinden anne ile babanın ikinci derece akraba oldukları ve bir ölü doğum öyküsü olduğu öğrenildi. Annenin gebelik öyküsünde özellik yoktu. Fizik muayenede; vücut ağırlığı 2700 gr (3-10.p),

boyu 49 cm (25.p), baş çevresi 35 cm (25-50.p), yüz görünümü dismorfik ve asimetrik, koanal atrezi mevcut, kulaklar düşük ve kepçe görünümündeydi (Şekil 1a, b). Göz muayenesinde; sağ gözde kolobomu vardı (Şekil 2). Tansiyon arteryel; 90/60 mmHg, kalp hızı 135/dk, solunum hızı 30/dk idi. Genital sistem muayenesinde; penis ve skrotum hipoplazik idi (Şekil 3). Diğer sistemlerde özellik yoktu.

Rutin idrar ve tam kan incelemeleri, biyokimyasal testleri normaldi. Özofagus grafisinde, trakeoözofageal fistül saptanmadı.



**Şekil II.** Olgunun sağ gözündeki kolobomun ultrasonografik görüntüsü.



**Şekil III.** Penis ve skrotum hipoplazik.

## TARTIŞMA

CHARGE Sendromu; göz ve kulak anomalileri, koanal atrezi, genital hipoplazi, kalp defektleri ve beyin anomalileriyle karakterize yaklaşık 1/10000 sıklıkta görülen nadir sendromlardan biridir.<sup>[3,6]</sup> Çoğunlukla sporadik olan bu sendromda, bazı ailelerde X'e bağlı resesif, otozomal resesif veya otozomal dominant kalıtım bildirilmiş, t(2:18), t(3:22), t(6:8) gibi bazı dengesiz translokasyonların benzer fenotipik değişikliklerin olmasına yol açtığı ileri sürülmüştür.<sup>[9]</sup> Ancak 8q12 kromozomunda CHD7 geninin bulunması, olguların büyük bir çoğunluğunun yeni mutasyonla ortaya çıkmakla birlikte, CS'nin otozomal dominant bir sendrom olduğunu göstermiştir.<sup>[5]</sup>

Bir çalışmada CS'li olgularda, baba yaşı (ortalama 33.7±8 yaş) kontrol grubuna göre (ortalama 30.8±5 yaş) anlamlı olarak yüksek bulunmuş, anne yaşı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.<sup>[10]</sup> Bizim olgumuzda babanın yaşı ortalamasının üzerinde idi.

CHARGE Sendromlu olguların %80-100'ünde ayırt edici kulak anomalileri bulunmaktadır. En fazla görülen anomali küçük, kare veya üçgen şeklinde olan düşük kulaktır. Bu çocuklarda aynı zamanda iletim tipi veya nörosensorial tipte işitme kaybına hatta sağırlığa yol açabilen orta kulak ve iç kulak anomalileri bulunabilir.<sup>[11-14]</sup> Olgumuzda, düşük ve kepeç kulak şeklinde dış kulak anomalileri vardı.

Göz anomalileri, olgularda %80-90 oranında bulunmaktadır. En sık görülen göz anomalisi kolobom (%86) olmak üzere, mikroftalmi, strabismus, optik sinir hipoplazisi de görülebilir. Kolobom; gözle ilgili herhangi bir oluşumun (göz kapağı, retina, iris gibi) doğumsal gelişim kusurudur. Genelde yarıklı şeklinde kendini gösterir. Tek veya iki taraflı olabilir. Görme işlevi sıklıkla bozulmuştur.<sup>[13,15-17]</sup> Olgumuzda sağ gözde kolobom, sol gözde ise mikroftalmi ve retina dekolmanı saptandı.

Koanal atrezi, 1/7000 canlı doğumda bir izlenir.<sup>[18]</sup> Hastaların %72'sinde eşlik eden doğuştan anomalileri bulunmaktadır. Koanal atrezilerin %30'unda ise CS görülür.<sup>[19]</sup> CHARGE Sendromlu olguların %50-60'ında koanal atrezi görülür.<sup>[3,20]</sup> Bizim olgumuzda da iki taraflı koanal atrezi vardı.

Bu sendromda, büyüme gelişme geriliği sıklıkla vardır. Olgular, doğduklarında normaldir ancak altıncı aydan sonra gelişme geriliği belirginleşir. Büyüme gelişme geriliğinin, kardiyak ve respiratuvar sorun-

lara, sık geçirilen infeksiyonlara, zayıf emme ve yutmaya bağlı beslenme bozukluklarına bağlı olduğu düşünülmektedir.<sup>[21]</sup> Nadiren büyüme hormonu eksikliği de saptanmıştır. Bir çalışmada CS hastalarının %80'inde yutma sorunları olduğu gösterilmiştir.<sup>[22]</sup> Bizim olgumuzda belirgin beslenme güçlüğü ve altı aydan küçük olduğu için henüz belirgin büyüme gelişme geriliği yoktu.

Doğuştan kalp defektleri %60-80 sıklıkta görülmektedir. En çok görülen doğuştan kalp anomalileri, Fallot tetralojisi, PDA, VSD, ASD'dir.<sup>[3,4]</sup> Bizim olgumuzun yapılan ekokardiyografisinde *patent foramen ovale* saptandı.

Renal anomaliler ve genital hipoplazi diğer sık izlenen anomalilerdir. CS'li 32 hastanın incelenmesi sonucunda 22 (%69) hastada çeşitli genitouriner anomaliler saptandığı bildirilmiştir.<sup>[23]</sup> Olgumuzda da, mikropenis, skrotum hipoplazisi ve testislerde volume düşüklüğü saptandı.

CHARGE Sendromlu çocuklarda, normale yakın sınırdan belirgin geriliğe kadar giden mental retardasyon görülebilir. Seri incelemelerde, genellikle 0-4 yaş döneminde psikomotor gelişimin belirgin olarak etkilendiği ancak, ilkökul çağında olguların yarısının normale yakın bir zeka düzeyinde performans gösterdiği gözlenmiştir.<sup>[24]</sup> Bizim olgumuz henüz çok küçük olduğundan mental retardasyon açısından değerlendirilememiştir.

Sonuç olarak; koanal atrezili olguların CS açısından değerlendirilmesi ve CS'li olguların erken tanınması önemlidir. Koanal atrezi, kalp anomalileri, trakeoözofageal fistül gibi anomalilere zamanında girişim yapılması mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır.<sup>[20]</sup> Bu olgulara multidisipliner bir yaklaşımda bulunulmalı, psikolojik destek ve aile danışmanlığı da verilmelidir.

## KAYNAKLAR

1. Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. J Pediatr 1979;95(3):395-8.
2. Pagon RA, Graham JM Jr, Zonana J, Yong SL. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. J Pediatr 1981;99(2):223-7.
3. Blake KD, Davenport SL, Hall BD, Hefner MA, Pagon RA, Williams MS, et al. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr (Phila) 1998;37(3):159-73.
4. Lawand C, Graham JM, Jr, Prasad C, Blake KD.

- CHARGE association / syndrome: Looking ahead. Published by the Canadian Pediatric Surveillance Program (CPSP) 2003 Resources.
5. Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R, Hurst JA, de Vries BB, Janssen IM, et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* 2004;36(9):955-7.
  6. Civitelli S, Pelizzo G, La Riccia A. Charge syndrome: long-term survival. Report of a case. [Article in Italian] *Pediatr Med Chir* 2001;23(1):69-70. [Abstract]
  7. Issekutz KA, Graham JM Jr, 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(3):309-17.
  8. Blake KD, Issekutz KA, Smith IM, Prasad C, Graham JM Jr. The incidence and prevalence of CHARGE syndrome; CPSP annual report 2002 and 2003.
  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. Tellier AL, Lyonnet S, Cormier-Daire V, de Lonlay P, Abadie V, Baumann C, et al. Increased paternal age in CHARGE association. *Clin Genet* 1996;50(6):548-50.
  11. Wright CG, Brown OE, Meyerhoff WL, Rutledge JC. Auditory and temporal bone abnormalities in CHARGE association. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1986;95(5 Pt 1):480-6.
  12. Edwards BM, Kileny PR, Van Riper LA. CHARGE syndrome: a window of opportunity for audiologic intervention. *Pediatrics* 2002;110(1 Pt 1):119-26.
  13. Stromland K, Sjogreen L, Johansson M, Ekman Joelsson BM, Miller M, Danielsson S, et al. CHARGE association in Sweden: malformations and functional deficits. *Am J Med Genet A* 2005;133(3):331-9.
  14. Amiel J, Attie-Bitach T, Marianowski R, Cormier-Daire V, Abadie V, Bonnet D, et al. Temporal bone anomaly proposed as a major criteria for diagnosis of CHARGE syndrome. *Am J Med Genet* 2001;99(2):124-7.
  15. Guirgis MF, Lueder GT. Choroidal neovascular membrane associated with optic nerve coloboma in a patient with CHARGE association. *Am J Ophthalmol* 2003;135(6):919-20.
  16. Russell-Eggitt IM, Blake KD, Taylor DS, Wyse RK. The eye in the CHARGE association. *Br J Ophthalmol* 1990;74(7):421-6.
  17. Chestler RJ, France TD. Ocular findings in CHARGE syndrome. Six case reports and a review. *Ophthalmology* 1988;95(12):1613-9.
  18. Haddad J. Congenital disorders of the nose. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2004. p. 1386-7.
  19. Morgan DW, Bailey CM. Current management of choanal atresia. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1990;19(1):1-13.
  20. Blake KD, Russell-Eggitt IM, Morgan DW, Ratcliffe JM, Wyse RK. Who's in CHARGE? Multidisciplinary management of patients with CHARGE association. *Arch Dis Child* 1990;65(2):217-23.
  21. Dobbeltsteyn C, Marche DM, Blake K, Rashid M. Early oral sensory experiences and feeding development in children with CHARGE syndrome: a report of five cases. *Dysphagia* 2005;20(2):89-100.
  22. White DR, Giambra BK, Hopkin RJ, Daines CL, Rutter MJ. Aspiration in children with CHARGE syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2005;69(9):1205-9.
  23. Ragan DC, Casale AJ, Rink RC, Cain MP, Weaver DD. Genitourinary anomalies in the CHARGE association. *J Urol* 1999;161(2):622-5.
  24. Raqbi F, Le Bihan C, Morisseau-Durand MP, Dureau P, Lyonnet S, Abadie V. Early prognostic factors for intellectual outcome in CHARGE syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2003;45(7):483-8.