

CHARGE ASOSİASYONU: BİR OLGU SUNUMU

Dr. Dilek DİLLİ (*), Dr. Serdar CEYLANER (**), Dr. İlnur BOSTANCI (*),
Dr. Özlem TÖK (***) , Dr. Yıldız DALLAR (*)

Gülhane Tıp Dergisi 46 (3) : 260 - 263 (2004)

ÖZET

CHARGE asosiasyonu, (C-Kolobom; H-Kalp problemleri; A-Arka burun deliklerinin kapalı olması; R-Büyüme ve gelişme geriliği; G-Yetersiz cinsel organ gelişimi; E-Kulak anomalileri) çeşitli anomaliler ile karakterize nadir görülen bir konjenital bozukluktur. Bu makalede, mental retarde, boy kısalığı, obezite, dismorfik ve asimetrik yüz görünümü, düşük ense saç çizgisi, kepçe kulak, her iki gözde iris kolobomu, sağ gözde konjenital pitoz, konjenital katarakt ve total retina dekolmanı, her iki elde dördüncü metakarpta kısalık, lomber lordozda artış, mikropenis ve skrotum hipoplazisi bulunan 16 yaşında bir erkek adolesan tanımlanmaktadır. Olgu, CHARGE asosiasyonu tanısı ile literatür ışığında sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: CHARGE Asosiasyonu, İris Kolobomu, Total Retina Dekolmanı.

SUMMARY

CHARGE Association: A Case Report

CHARGE association, (C-Coloboma; H-Heart defects; A-Atresia of the choanae, R-Retarded growth and development; G-Genital hypoplasia; E-Ear anomalies) is a relatively rare pattern of multiple congenital abnormalities. In this article, we described a 16-year-old male adolescent with mental retardation, short stature, dysmorphic and asymmetric face appearance, low posterior hair line, prominent ear, iris colobomata in his eyes, congenital ptosis, congenital cataract and total retinal detachment in his right eye, short fourth metacarp in his both hands, increase in lumbar lordosis, micropenis, and scrotal hypoplasia. This case was diagnosed as CHARGE association because of having typical phenotype of this syndrome and reported with literature highlight.

Key Words: CHARGE Association, Iris Colobomata, Total Retinal Detachment.

(*) Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Kliniği

(**) Zekai Tahir Burak Eğitim Hastanesi, Genetik Bölümü

(***) Sağlık Bakanlığı Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göz Kliniği

Reprint Request: Dr. Dilek DİLLİ, Varlık Mah. Yüzücü Sok. 27/6 Anadolu Apt. 06070 Yenimahalle/Ankara

Kabul Tarihi: 18.06.2004

GİRİŞ

CHARGE asosiasyonu ilk defa 1979 yılında, Hall tarafından koanal atrezi açısından araştırılan multipl konjenital anomalili çocuklarda tanımlanmıştır (1). İnsidansının 1/10000 olduğu tahmin edilmektedir (2). Bu sendromda; Coloboma (kolobom), Heart defect (kalp defektleri), Atresia of choana (koanal atrezi), Retarded growth (büyüme geriliği), Genital hypoplasia (genital hipoplazi), Ear abnormalities (kulak anomalileri) ve/veya sağırılık bulunur. Ek olarak, hipopitüitarizm, beyin anomalileri, fasiyal paralizi, mikrognat, yarı damak, yutma güçlükleri, trakeoözofageal fistül görülebilir. Etiyolojisi bilinmemektedir. X'e bağlı resesif, otozomal resesif veya otozomal dominant kalıtımı düşündürcek familial olgular olsa da birçok olgu sporadiktir (3). Burada tipik fenotip özellikleri ile CHARGE asosiasyonuna uyan bir erkek olgu sunulmuştur.

OLGU

16 yaşında erkek hasta, sağ göz kapağında düşüklük ve sağ gözde görme kaybı olması nedeniyle Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Göz Polikliniğine başvurdu. Opere olması planlanan hasta, preoperatif değerlendirme amacıyla Pediatri Polikliniğine gönderildi. Anamnezde, annenin gebelik öyküsünde özellik yoktu. Baba 46, anne 38, erkek kardeşi 8 yaşında sağ ve sağlıklı idi. İki aylıkken bir ay süreyle pnömoni tanısıyla hastaneye yatarak tedavi gördüğü, yaşlılarına göre geç oturduğu ve geç yürüdüğü öğrenildi. Aile tarafından, ilk kez bebeklik döneminde, yüz görünümünün normal olmadığı ve sağ göz kapağının düşük olduğu fark edilmiştir. Dokuz aylıkken hastanın durumu çeşitli merkezlerde incelenmiş olup kromozom analizi sonucunun normal (46,XY) olduğu tesbit edilmiştir. Ancak zeka geriliği nedeniyle özel eğitim alması önerilmiştir. Altı yaşında iken sağ göz kapak operasyonu geçirmiş, işlemin başarılı olmadığı ve 16 yaşında tekrar ameliyat olması gerektiğinin belirtilmesi üzerine hastanemize başvurulmuştur.

Fizik muayenede; vücut ağırlığı 40 kg (<3.p), boyu 137 cm (<3.p), mental retarde, yüz görünümü dismorfik ve asimetrik, ense saç çizgisi düşük, kulaklar düşük ve kepçe görünümündeydi (Resim I). Göz

Charge Asosiasyonu

muayenesinde; her iki gözde iris kolobomu, sağ gözde pitoz ve membranöz katarakt saptandı (Resim II-III). Tansiyon arteryel; 110/80 mmHg, kalp hızı 74/dk idi. Genital sistem muayenesinde; penis ve skrotum hipoplazik olup testisler skrotumda palpe edilebiliyordu. Diğer sistemlerde özellik yoktu.



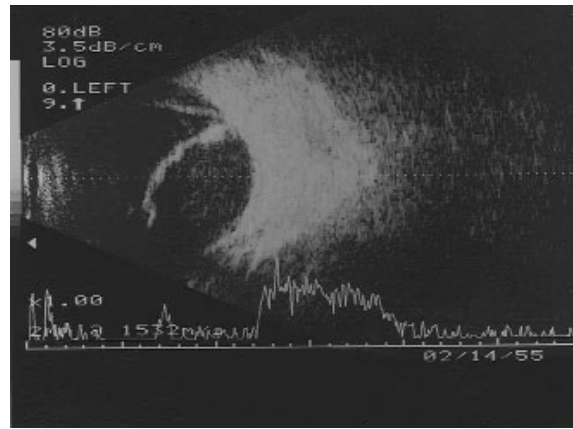
Resim I



Resim II (Sağ göz)



Resim III (Sol göz)



Resim IV (Total retina dekolmanı)

Rutin idrar ve tam kan incelemeleri, biyokimyasal ve kanama diyatezi testleri normaldi. Bazal hormonal tetkiklerde, tirotrop ve kortikotrop hormonlar normal sınırlarda, büyüme hormonu (BH) 2 ng/ml (N: <5 ng/ml), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) 476 ng/ml (N: 257-601 ng/dl), serbest testosteron 2.3 pg/ml (N: 8.5-40 pg/ml), total testosteron 67.9 ng/dl (N: 280-800 ng/dl) idi. Boy standart deviasyon skorunun düşük (HSDS <-4.52) olması nedeniyle,

L-Dopa ile BH uyarı testi uygulandı. Test sırasında, 60.dakika BH değerinin 7.2 ng/ml olması uyarıya yetersiz yanıt olarak değerlendirildi.

İşitme testleri normal bulunan olguya, görme değerlendirmesi için VEP uygulandı; P100 latansı, sağda 147 msn, solda 144 msn olmak üzere uzamış bulundu. Nörooftalmoloji bölümünün önerisi ile B mode ultrasonografi yapıldığında, sağ gözde total retina dekolmanı saptandı (Resim IV). Bunun üzerine, yarar görmeyeceği düşünülerek operasyondan vazgeçildi.

Direkt kemik grafilerinde, her iki elde dördüncü metakarpta kısalık, lomber lordozda artış saptandı. Kranial tomografide özellik yoktu.

Scrotal ultrasonografide, testis volümü sağda 16x7 mm, solda 15x8 mm (N: 45-50mm) idi. Genetik değerlendirme amacıyla Zekai Tahir Burak Eğitim Hastanesi Genetik Merkezi ile konsülte edildiğinde olgunun CHARGE asosiyasyonu ile uyumlu olduğu bildirildi.

TARTIŞMA

CHARGE asosiyasyonu; büyüme gelişme geriliği, göz ve kulak anomalileri, koanal atrezi, genital hipoplazi, kalp defektleri ve beyin anomalileri ile karakterize nadir görülen sendromlardan biridir. 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 (4). Literatürde 41 CHARGE asosiyasyonu ile yapılan araştırmada, baba yaşının (ortalama 33.7±8 yaş) ile kontrol grubuna göre (ortalama 30.8±5 yaş) anlamlı olarak yüksek bulunmuş, anne yaşı ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (5).

Göz anomalileri, olguların % 80'inde bulunmaktadır. En sık görülen göz anomalisi kolobom (%86) olmak üzere, mikroftalmi, anisometripi, strabismus, optik sinir hipoplazisi de görülebilir. Kolobom; gözle ilgili herhangi bir oluşumun (göz kapağı, retina, iris gibi) doğumsal gelişim kusurudur. Genelde yarık şeklinde kendini gösterir. Unilateral veya bilateral olabilir. Görme işlevi sıklıkla bozulmuştur. CHARGE asosiyasyonlu olgularda optik sinir kolobomlarına eşlik eden retina dekolmanı ile birlikte koryoidal neovasküler membran gelişebilir (6-8). Olgumuzda iris kolobomuna ek olarak total retina dekolmanı saptandı.

CHARGE asosiyasyonlu olguların % 90'ında 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 sağırılığa yol açabilen orta kulak ve iç kulak anomalileri bulunabilir (9-10). Burada sunulan olguda, düşük ve kepçe kulak şeklinde dış kulak anomalileri olmakla birlikte işitme kaybı yoktu.

Literatürde, 10 yaşında erkek hastada konjenital diş yokluğu, ektojik erupsiyon, odontojenik fibroma olmak üzere multipl anomali saptandığı bildirilmiştir (11). Bizim olgumuzda diş anomalisi yoktu.

Bu sendromda, büyüme gelişme geriliği sıklıkla vardır. Olgular, doğduklarında normal olmakla birlikte altıncı aydan sonra gelişme geriliği belirginleşir. Bunun, sık geçirilen enfeksiyonlara, zayıf emme ve yutmaya bağlı beslenme bozukluklarına (mikrognati ve yarık damak nedeniyle) ve cerrahi işlemlere bağlı olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada, HSDS skoru <-2 olan dört CHARGE sendromlu olgunun incelenmesi sonucunda bazal tirotrop hormon ve uyarılmış kortikotrop fonksiyon testleri normal bulunmuş, iki hastada glukagon uyarı testine büyüme hormonu cevabı oldukça düşük bulunmasına rağmen, hem büyüme hızı hem de serum insülin benzeri büyüme faktörü bağlayan protein-3 (IGFBP-3) değerlerinin normal bulunması üzerine, büyüme geriliğinin pitüiter disfonksiyona bağlı olmadığı sonucuna varılmıştır (12). Diğer büyüme hormonu eksikliğine bağlı olmayan durumlarda olduğu gibi, burada da büyüme hormonu tedavisi tartışmalıdır. Bizim olgumuzda da HSDS <-4.52, bazal tirotrop, kortikotropve büyüme hormonu ile IGF-1 değerleri normal olup, L-Dopa uyarı testine yetersiz yanıt alındı.

Olguların 1/3'ünde ekstremitte anomalileri olduğu, ancak bu sendroma özgü bir ekstremitte anomalisi olmadığı bildirilmiştir (13). Olgumuzda, her iki elde dördüncü metakarpta kısalık ve lomber lordozda artış dışında iskelet sistemine ait anomali saptanmadı.

Renal anomaliler ve genital hipoplazi diğer sık izlenen anomalilerdir. CHARGE asosiyasyonlu 32 hastanın incelenmesi sonucunda 22 (%69) hastada çeşitli genitouriner anomaliler saptanmıştır (14). Olgumuzda da, mikropenis, skrotum hipoplazisi ve testislerde volüm düşüklüğü saptandı.

Bu 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 (15). Bizim olgumuz da, mental retarde olup erken çocukluk döneminden beri özel eğitim almakta idi.

Sonuç olarak, CHARGE asosiyasyonlu olguların erken tanınması önemlidir. Koanal atrezi, kalp anomalileri, trakeoözofageal fistül gibi anomalilere zamanında müdahale edilmesi mortalite ve morbiditeyi azaltmaktadır (16). Bu olgularda medikal ve cerrahi tedavinin yanı sıra psikolojik destek ve aile danışmanlığı da verilerek multidisipliner bir yaklaşımda bulunulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hall, B.D.: Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr.* 1979; 95(3): 395-8
2. Civitelli, S., Pelizzo, G., La, Riccia, A.: CHARGE syndrome: Long-term survival. Report of a case. *Pediatr Med Chir.* 2001; 23(1): 69-70
3. Allouche, C., Sarda, P.: The CHARGE association. *Pediatr.* 1989; 44(5): 391-5
4. Clementi, M., Tenconi, R.: Apparent CHARGE association and chromosome anomaly: chance or contiguous gene syndrome. *Am J Med Genet.* 1991; 41(2): 246-5
5. Tellier, A.L., Lyonnet, S.: Coloboma, heart disease, atresia of choanae, retarded mental development, genital hypoplasia, ear abnormalities-deafness, increased paternal age in CHARGE association. *Clin Genet.* 1996; 50(6): 548-50
6. Guirgis, M.F.: Choroidal neovascular membrane associated with optic nerve coloboma in a patient with CHARGE association. *Am J Ophthalmol.* 2003; 135(6): 919-20
7. Russell-Eggitt, I.M., Blake, K.D., Taylor, D.S., Wyse, R.K.: The eye in the CHARGE association. *Br J Ophthalmol.* 1990; 74(7): 421-6
8. Chestler, R.J., France, T.D.: Ocular findings in CHARGE syndrome. Six case reports and a review. *Ophthalmology.* 1988; 95(12): 1613-9
9. Wright, C.G., Brown, O.E.: Auditory and temporal bone abnormalities in CHARGE association. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1986; 95(5 Pt 1): 480-6
10. Edwards, B.M., Kileny, P.R., Van, Riper, L.A.: CHARGE syndrome: A window of opportunity for audiological intervention. *Pediatrics* 2003; 111(3): 711-2
11. Al, S.T., Cottrell, D.A., Hughes, C.V.: Dental findings associated with the malformations of CHARGE. *Pediatric Dent.* 2002; 24(1):43-6
12. Khadilkar, V., Cameron, F.J., Stanhope, R.: Growth failure and pituitary function in CHARGE and VATER associations. *Arch Dis Child* 1999; 80: 167-70
13. Brock, K.E., Mathiason, M.A.: Quantitative analysis of limb anomalies in CHARGE syndrome: correlation with diagnosis and characteristic CHARGE anomalies. *Am J Med Genet.* 2003 15; 123A(1): 111-21
14. Ragan, D.C., Casale, A.J.: Genitourinary anomalies in the CHARGE association. *J Urol.* 1999; 61(2): 622-5
15. Raqbi, F., Le, Bihan, C.: Early prognostic factors for intellectual outcome in CHARGE syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2003; 45(7): 483-8
16. Blake, K.D., Russell-Eggitt, I.M.: Who's in CHARGE? Multidisciplinary management of patients with CHARGE association. *Arch Dis Child.* 1990; 65(2): 217-23