

CHARGE SÜNDROOM

OMIM# 214800 , ORPHA: 138

Sissejuhatus

CHARGE sündroom e CHD7 häire on kaasasündinud arenguhäirete sündroom, millele on iseloomulik koloboom e silma vikerkesta (ja soonkesta) kaasasündinud lõhestumus, ninakäikude sulgus/kitsenemus, kraniaalnärvide funktsioonihäired, kõrva anomaaliad ja palju muud. CHARGE sündroomi nimetus on tulnud esialgselt kirjeldatud sümptomitest (C- *coloboma*; H- *heart defect*; A – *artesia*; R – *retarded growth and development*; G- *genital hypoplasia*; E- *ear anomalies*). Sündroomi geneetilise põhjuse (*CDH7* geenimutatsioon) avastamisega on fenotüüp e haiguse kliiniline pilt oluliselt laienenud.

Tekkepõhjused

CHARGE sündroom on põhjustatud peamiselt muutustest 8. kromosoomil asetsevas *CHD7* geenis. Inimesel on normaalselt 23 kromosoomipaari ehk kokku 46 kromosoomi, mis asuvad rakutuumas. 46-st kromosoomist on kaks sugukromosoomid, mis määravad lapse soo – tütarlapsel kaks X-kromosoomi (46,XX) ja poisslapsel X ja Y kromosoomid (46,XY). Normaalselt pärib laps ühe kromosoomi isalt, teise emalt. Igal kromosoomil on tuhandeid geene, milles sisalduv informatsioon on vajalik organismi toimimiseks. Piltlikult öeldes on geenid nagu retsept, mis annab täpseid juhiseid, kuidas organism peab arenema, kasvama ja funktsioneerima.

CHD7 geen kodeerib valku, mille roll on reguleerida geenide aktiivsust (ekspressiooni). Normaalselt peavad embrüo arengu käigus mõned geenid olema vaigistatud, teised aktiivsed. *CHD7* mutatsiooni korral toodetakse ebanormaalne valk, mis ei suuda oma ülesannet täita, mistõttu geenide aktiivsuse regulatsioon häirub ning tekivad CHARGE sündroomile iseloomulikud anomaaliad embrüonaalse arengu käigus.

Esinemissagedus

CHARGE sündroomi esinemissagedus on hinnanguliselt ülemaailmselt 1 juhtum 12 000 – 15 000 elussünni kohta.

Kliiniline pilt

CHARGE sündroomi kliiniline pilt on väga varieeruv ja võib erineda isegi samas perekonnas. Sümptomid nagu nt koloboom ja ninakäikude kitsenemine esinevad harva teiste kaasasündinud arenguriketega haiguste korral ning on seega väga iseloomulikud just CHARGE-ile. Sündroom avaldub vastsündinueas ja haigusele võib viidata kaasasündinud arenguhäiretele lisaks tsüanoos e naha ja limaskestade muutumine sinakakas ninakäikude kitsenemise või südamerikke tõttu. Teised peamised CHARGE sündroomile iseloomulikud tervisekaebused on toodud allolevas tabelis.

Tabel 1. CHARGE sündroomile iseloomulikud kliinilised leiud.

Okulaarne koloboom e silma vikerkesta (ja soonkesta) kaasasündinud lõhestumus	<i>Okulaarse koloboomi sümptomiteks võivad olla:</i> <ul style="list-style-type: none">- Valgustundlikkus- Nägemisteravuse langus- Ülemise/tsentraalse vaatevälja väljalangus- Võrkkesta irdumine e valgustundliku rakkude kihi eemaldumine allasetsevatest kihtidest- Nägemise kaotus
Ninakäikude kitsenemus / sulgus	<i>Ninakäikude kitsenemine või umbsus võib olla ühe- või kahepoolne. Põhjustab raskusi hingamisel ja toitmisel.</i>
Intellektipuue	<i>Intellekt on võime aru saada, mäletada, mobiliseerida ja konstruktiivselt integreerida varem õpitut uutes situatsioonides. Kognitiivne võimekus võib CHARGE-i korral varieeruda normaalsest raske vaimse alaarenguni.</i>
Arengu hilistumine	<i>Nii füüsilise kui vaimse arengu mahajäämust põhjustavad kuulmis-, nägemis- ja tasakaaluhäired ning intellektipuue.</i>
Südame-veresoonkonna väärarengud	<i>Kõige sagedamini esineb südame väljavoolutrakti defekte. Kodade ja vatsakeste vaheseina defekt, avatud arteriaalne juha ja avatud foramen ovale võivad samuti isoleeritult esineda.</i>
Huule- ja/või suulaelõhe	
Hinge- ja söögitoru anomaaliad	
Söögitoru umbumine	<i>Söögitoru sulgus, mille korral söögitoru ei avane makku, vaid lõpeb umbselt. Sümptomid tekivad esimeste tundide jooksul peale sündi, häiritud on neelamine ja esineb rohke süljeeritus.</i>
Söögitoru ühendus hingetoriga	<i>Võib kaasuda söögitoru umbumisele. Sümptomiteks on köha ja vahutav eritis suust.</i>
Aju anomaaliad	
Ajustruktuuri anomaaliad	<i>Esineda võib mikrotsefaalia e väike pea ja erinevaid ajustruktuuride anomaaliaid.</i>

Epilepsiahood	<i>Võivad alata igas vanuses. Peamiselt esinevad toonilis-kloonilis hoods, mille korral esineb rütmiline jäsemete, kehatüve tõmbumine ja teadvuskadu. Võivad esineda ka absaans hoods, millele on iseloomulik hüпноositaoline seisund ilma kehaliste ilminguteta.</i>
----------------------	---

Neeru anomaaliad

Neerukoe anomaaliad	<i>Neerud võivad olla tsüstilised, paikneda valesti või võib üks neer üldse puududa.</i>
----------------------------	--

Hüdronefroos	<i>Hüdronefroos e neeruvaagna ja -karikate laienemine uriini äravoolu takistuse tagajärjel.</i>
---------------------	---

Vesikouetraalne refluks	<i>Vesikouetraalne refluks e uriini tagasivool põiest kusejuhasse.</i>
--------------------------------	--

Kraniaalnärvide anomaaliad / funktsioonihäired

Haistmisnärv	<i>Vähenenud või puudulik lõhnatundlikkus, võib viidata ka hüпogonadotroopsele hüпogonadismile (vt allpool).</i>
---------------------	--

Näonärv	<i>Miimika puudumine, asümmeetriline nägu.</i>
----------------	--

Kuulmis- ja tasakaalunärv	<i>Sensorineuraalne kuulmislangus e probleem heli juhtimises sisekõrvast aju.</i>
----------------------------------	---

Keele-neelunärv, uitnärv	<i>Probleemid neelamise, imemisega, kurgurefleksi puudumine, seedetrakti motiilsuse langus (kõhukinnisus).</i>
---------------------------------	--

Kõrva anomaaliad

Iseloomulik kõrvalest

Kuulmeluukeste väärarengud	<i>Põhjustab konduktiivset kuulmislangust, mille puhul on häiritud heli juhtimine väliskeskkonnast sisekõrva.</i>
-----------------------------------	---

Mondini defekt	<i>Mondini defekt viitab sisekõrva häirele, mis põhjustab sensorineuraalset kuulmislangust.</i>
-----------------------	---

Poolringkanalite defekt	<i>Põhjustab tasakaaluhäireid ja hilistunud motoorset arengut.</i>
--------------------------------	--

Endokriinsüsteemi häired

Hüpogonadotroopne hüpogonadism

Hüpogonadotroopne hüpogonadism on tingitud gonadotropiinide (FSH, LH) madalast tasemest. Gonadotropiinid on olulised hormoonid, mis reguleerivad inimese soolist arengut ja paljunemist. Gonadotropiinide madal tase põhjustab:

- Krüptorhismi e munandite laskumishäiret
- Mikropeenist
- Väikseid habememokkasid
- Emaka anomaaliaid
- Puberteedi hilinemist
- Viljatust

Kasvu mahajäämus

Võib olla põhjustatud kasvuhormooni defitsiidist.

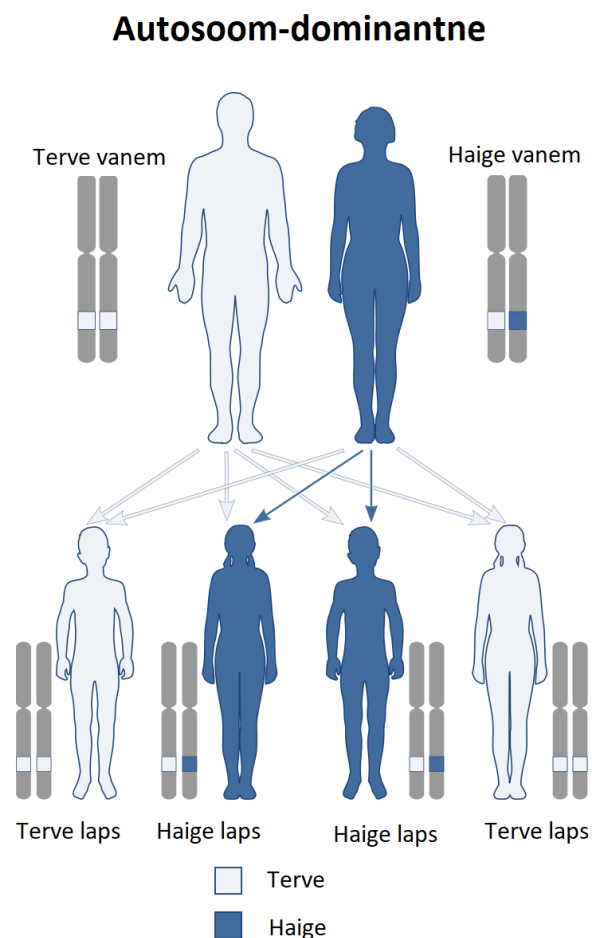
Kilpnäärme alatalitus

Kilpnäärme alatalitluse sümptomid on:

- Nõrkus, väsimus
- Kare hääl
- Kaalutõus
- Bradükardia e südamerütmi aeglustumine
- Depression
- Menstruatsioonitsükli häired

Pärandumine

CHARGE sündroom pärandub autosoom-dominantselt (joonis 1), mis tähendab, et haiguse avaldamiseks piisab muutusest vaid ühes *CHD7* geeni alleelis. Autosoom-dominantne muutus võib olla *de novo* ehk uustekkeline, mis tähendab, et kumbki vanematest muutust ei kanna. Teistel juhtudel üks vanematest kannab samuti sama muutust ühes geeni alleelis. Geenimuutusega isik pärandab CHARGE sündroomi oma järglasele 50% tõenäosusega.



Joonis 1. Autosoom-dominante pärandumine.
Modifitseeritud. Wikimedia Commons, 2022

Ravi ja käsitus

CHARGE sündroomi käsitus on multidistsiplinaarne ja hõlmab perearsti, mitmete eriarstide ja teiste spetsialistide koostööd. CHARGE sündroomiga isik võib vajada olenevalt tervisekaebustest kirurgilist ravi, nägemis- ja kuulmislangusega isikute teenuseid, arengu toetamiseks tegevusteraapiat, kõne-/keeleteraapiat ja füsioteraapiat. Anesteesiajärgse hingamisteede tüsistuste suurenenud riski tõttu tuleks anesteesiat nõudvaid protseduure teostada võimalikult vähe ja komplikatsioonideks valmisolekuga.

Prognoos

Prognoos sõltub sümptomite ja arenguhäirete raskusastmest. Kõrge suremus võib esineda esimestel eluaastatel, kui kaasuvad rasked südame väärarengud, hingamis- ja toitmisprobleemid. Lapse- ja täiskasvanueas tõstavad letaalsust allesjäänud südamedefektide, infektsioonide, hingamisprobleemide, epilepsiahoogude ja aspiratsiooni kombinatsioon. Siiski, olenemata rasketest komplikatsioonidest, on paljudel CHARGE sündroomiga indiviididel eluiga võrreldav tavapopulatsiooniga. Toimetulek täiskasvanueas sõltub iga indiviidi kliiniliste tunnuste

kombinatsioonist. Arengu hilistumise korral on soovituslik arengu toetamiseks mõeldud teraapiatest osavõtt, mis samuti aitab kaasa täiskasvanueas iseseisvalt hakkama saamisele.

Kasutatud kirjandus

van Ravenswaaij-Arts CM, Hefner M, Blake K, et al. CHD7 Disorder. 2006 Oct 2 [Updated 2022 Sep 29]. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1117/>

Blake, K., PRASAD, C. CHARGE syndrome. *Last update: March 2015*. Orphanet, 2023