

Objawy zespołu CHARGE i asocjacji VATER/VACTERL u noworodków

Julie Kaplan, MD,*
Louanne Hudgins, MD*

Doktorzy Kaplan i Hudgins deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących tego artykułu. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Cele: Po przeczytaniu tego artykułu czytelnik powinien umieć:

1. Opisać różnice między zespołem a asocjacją.
2. Rozpoznać fenotyp zespołu CHARGE na podstawie obrazu klinicznego w okresie noworodkowym.
3. Rozpoznać fenotyp asocjacji VACTERL na podstawie obrazu klinicznego w okresie noworodkowym.
4. Przeprowadzić diagnostykę różnicową na podstawie cech charakterystycznych dla tych zaburzeń.
5. Zainicjować plan prowadzący do rozpoznania i postępowania w obu tych zaburzeniach.

STRESZCZENIE

Neonatalodzy często mają pod opieką noworodki z mnogimi wadami wrodzonymi. Ustalenie rozpoznania niesie ze sobą implikacje dotyczące leczenia chorego noworodka. W niniejszej pracy analizujemy obraz kliniczny zespołu CHARGE i asocjacji VATER/VACTERL u noworodków. Odpowiednią diagnostykę można wdrożyć po klinicznym rozpoznaniu objawów tych jednostek chorobowych.

Wprowadzenie

W ocenie niemowlęcia z mnogimi wadami wrodzonymi ustalenie rozpoznania wpływa na postępowanie i ocenę ryzyka powtórzenia się choroby w kolejnej ciąży. W 1982 r. International Group zdefiniowała asocjację jako „przypadkowe występowanie u dwóch lub więcej osób wielu wad wrodzonych które nie są kompleksami, czyli wadami obszarów rozwojowych (polytypic field defect) ani sekwencją czy zespołem”. Ogólnie mówiąc, asocjacje nie mają znanego podłoża genetycznego, nie są związane z zaburzeniami rozwoju i charakteryzują się niskim ryzykiem wystąpienia w kolejnej ciąży zarówno w przypadku rodziców, jak i samego chorego. Z kolei zespół na ogół odnosi się do grupy wad wrodzonych, które można wytłumaczyć znanym czynnikiem rozwojowym lub genetycznym. Często towarzyszą mu zaburzenia rozwoju i może być związany ze znacznym ryzykiem powtórzenia się w kolejnej ciąży zarówno w przypadku rodziców, jak i chorego.

W ostatnim dziesięcioleciu w dziedzinie genetyki molekularnej dokonano ogromnych postępów, odkrywając podłoże genetyczne wielu zaburzeń. Zespół CHARGE stanowi przykład zaburzenia genetycznego, które do momentu odkrycia leżącej u jego podstaw przyczyny molekularnej uznawano za asocjację. VATER/VACTERL nadal uznawana jest za asocjację. Ten akronim opisuje zaburzenia, które częściej występują wspólnie niż osobno. Patogenna przyczyna tej asocjacji pozostaje nieznana.

Zespół CHARGE

W 1979 r. Hall opisał 17 dzieci z licznymi wadami wrodzonymi. U wszystkich dzieci występowała atrezja nozdrzy tylnych. W tym samym roku Hittner i wsp. opisywali 10 dzieci z częściowym ubytkiem jednej ze struktur oka, wrodzoną wadą serca i utratą słuchu. Akronim CHARGE jako pierwszy utworzyli Pagon i wsp. w 1981 r. Obejmuje on częściowy ubytek jednej ze struktur oka (coloboma), wadę serca (heart defect), atrezję nozdrzy tylnych (atresia choanae), opóźnienie wzrastania i rozwoju (retarded growth and development), hipoplazję narządów płciowych (genital hypoplasia) oraz wady dotyczące uszu i głuchotę (ear anomalies/deafness). Ponieważ w 2004 r. odkryto przyczynę tej choroby, tę asocjację obecnie określa się mianem zespołu CHARGE. Zespół CHARGE występuje z częstością 1 na 10 000-15 000 urodzeń i choć jest to zaburzenie autosomalne dominujące, większość

*Division of Medical Genetics,
Stanford University,
Stanford, Calif.



RYCINA 1. Szczelina siatkówki.

przypadków jest typu simplex (pierwszym wykrytym w rodzinie).

Obraz kliniczny

Częściowy ubytek jednej ze struktur oka występuje u 80-90% chorych z zespołem CHARGE, przy czym szczelina siatkówki występuje częściej niż szczelina tęczówki (ryc. 1). Zażycie siatkówki może dotyczyć nerwu wzrokowego lub plamki, prowadząc do zaburzenia ostrości widzenia. Ciężkie ubytki w naczyniówce i siatkówce mogą wiązać się z małowidzeniem. Noworodki, u których podejrzewa się występowanie zespołu CHARGE, należy poddać badaniom okulistycznym w kierunku występowania szczelin siatkówki. Powinny być one monitorowane przez okulistę, z badaniem oczu przeprowadzanym co 6 miesięcy.

Wady serca często są złożone i występują u 75-85% osób z zespołem CHARGE. Choć wady serca mogą być różne, anomalie dotyczące podziału stożka i pnia naczyniowego (tetralogia Fallota, odejście obu tętnic z prawej komory, wspólny pień tętniczy, okołobłonisty ubytek przegrody międzykomorowej) oraz wady dotyczące łuku aorty (przerwanie łuku aorty, ring naczyniowy, wady tętnicy podobojczykowej) stanowią 38-40% zaburzeń występujących w zespole CHARGE. Inne często spotykane wady obejmują wspólny kanał przedsionkowo-komorowy, ubytki przegrody międzyprzedsionkowej i przegrody międzykomorowej oraz przetrwały przewód tętniczy.

Atrezja nozdrzy tylnych jest niedrożnością połączeń między jamą nosową a nosogardłem. Chorzy z tymi zaburzeniami mogą mieć niedrożność całkowitą (atrezję nozdrzy tylnych) lub częściową (zwężenie nozdrzy tylnych). Niedrożność może być jedno- lub obustronna. Podczas gdy obustronna atrezja nozdrzy tylnych prowadzi u noworodka do istotnych zaburzeń oddechowych, jednostronna atrezja lub zwężenie nozdrzy tylnych mogą w okresie noworodkowym pozostać niewykryte. U starszego dziecka z atrezją jednostronną lub zwężeniem nozdrzy tylnych mogą

występować utrzymujące się wodniste wycieki z nosa lub zakażenia. Atrezja lub zwężenie nozdrzy tylnych występują u 50-60% chorych z zespołem CHARGE i powinny zwrócić uwagę lekarza na ewentualne zajęcie innych układów narządowych, takich jak oczy czy serce. Osoby z obustronną atrezją nozdrzy tylnych często w wywiadzie prenatalnym mają wielowodzie, prawdopodobnie wynikające z niewydolnego mechanizmu polykania. Niemożność wprowadzenia zgłębnika nosowo-żołądkowego powinna zwrócić uwagę lekarza na możliwość występowania atrezji nozdrzy tylnych. W celu uzyskania informacji na temat charakteru niedrożności konieczne jest wykonanie tomografii komputerowej (TK) nosogardła i jamy nosowej. Obustronna atrezja nozdrzy tylnych jest stanem wymagającym natychmiastowej interwencji chirurgicznej, wykonanej tak szybko, jak to możliwe. Przewlekłe zapalenie ucha środkowego i głuchota stanowią możliwe powikłania atrezji nozdrzy tylnych.

Wzrost niemowlęcia z zespołem CHARGE w chwili narodzin na ogół jest prawidłowy, ale w późnym okresie niemowlęcym wykazuje tendencję do spowolnienia. U niektórych dzieci stwierdzono niedobór hormonu wzrostu, ale spowolnienie wzrostu często jest wynikiem problemów związanych z układem krążenia, oddychania lub odżywiania. W przypadku stwierdzenia problemów z odżywianiem ważna jest wczesna interwencja.

U większości dzieci z zespołem CHARGE występuje znaczne opóźnienie rozwoju motorycznego. Opóźnienie to może być wynikiem wydłużonej hospitalizacji, hipotonii tułowia z wiotkością więzadeł, zmniejszenia ostrości widzenia lub zaburzeń narządu przedsionkowego. Rozwój mowy także jest opóźniony, co ma związek z utratą słuchu. U innych chorych mogą występować zaburzenia w ośrodkowym układzie nerwowym, które mogą obejmować brak wężomózgowia, holoprosencefalię, hipoplazję mózdzku, dolnej części robaka mózdzku i pnia mózgu, heterotopię mózdzku oraz brak przegrody przezroczystej. Ze względu na różny charakter opóźnień w rozwoju stopień opóźnienia nie powinien być wykorzystywany jako czynnik predykcyjny w odniesieniu do funkcji poznawczych. Funkcje poznawcze mogą obejmować problemy w uczeniu się aż po głębokie opóźnienie umysłowe.

Hipoplazja narządów płciowych występuje u 50-60% chłopców z zespołem CHARGE i może się objawiać małym prąciem, spodnictwem, wnetrostwem, zakrzywieniem prącia oraz rozszczepem moszny. Hipoplazja narządów płciowych u dziewczynek jest trudniejsza do rozpoznania na podstawie cech zewnętrznych, ale stwierdzono hipoplazję warg sromowych i lechtaczki oraz atrezję macicy, szyjki macicy i pochwy. Wady nerek stwierdza się u 25-40% chorych. Obejmują one jednostronną agenezę nerki, wodonercze, hipoplazję nerek, nerki podwójne oraz refluks pęcherzowo-moczowodowy. U chorych obu płci może wystąpić hipogonadyzm hipogonadotropowy, co wiąże się z opóźnieniem dojrzewania i niskimi stężeniami hormonu luteinizującego oraz hormonu folikulotropowego.

Zaburzenia w obrębie uszu występują u około 90% dzieci i obejmują ucho zewnętrzne, środkowe i wewnętrzne. Typowe ucho chorego z zespołem CHARGE jest odstające, krótkie i szerokie, z hipoplastycznym płatkem, wystającą grobelką i trójkątną małżowiną (ryc. 2). Wady ucha środkowego obejmują malformacje kosteczek słuchowych, nieprawidłowe lub brak okienka owalnego oraz brak mięśnia strzemiączkowego. Do wad ucha wewnętrznego zalicza się aplastyczne lub hipoplastyczne kanały półkoliste oraz dysplazję Mondiniego (zmniejszona liczba zakrętów ślimaka), obecną u 95% chorych. Te wady można wykryć za pomocą tomografii komputerowej kości skroniowych. Mogą też występować wady kości skroniowych. Współwystępowanie malformacji kosteczek słuchowych i wad ucha wewnętrznego często prowadzi do mieszanej (przewodzeniowo-czuciowej) utraty słuchu, która może być łagodna lub głęboka.

Choć zaburzeń tych nie ujęto w pierwotnym akronimie, często występują także wady dotyczące nerwów czaszkowych i zostały włączone do głównych kryteriów diagnostycznych (tabela). Zaburzenia te na ogół są asymetryczne i mogą dotyczyć nerwów czaszkowych: I – prowadząc do osłabienia lub utraty węchu (brak lub hipoplastyczność opuszki węchowej jest silną wskazówką występowania CHARGE), V – prowadząc do zaburzenia ssania, żucia i połykania, VII – prowadząc do na ogół jednostronnego paraliżu twarzy (ryc. 3), VIII – prowadząc do przewodzeniowej utraty słuchu i IX/X/XI – prowadząc do zaburzeń połykania, refluksu żołądkowo-przełykowego i aspiracji podniebienne-gardłowej.

Zespół CHARGE można klinicznie rozpoznać, opierając się na dużych i małych kryteriach diagnostycznych (tabela), opisanych przez Blake'a i wsp. w 1998 r. Obecność wszystkich czterech dużych kryteriów (atrezja nozdrzy tylnych, częściowy ubytek jednej ze struktur oka, charakterystyczne uszy i wady nerwów czaszkowych) lub trzech dużych i trzech małych cech charakterystycznych jest równoznaczna z rozpoznaniem zespołu CHARGE. Występowanie tego zespołu należy rozważyć u każdego noworodka z jednym dużym kryterium diagnostycznym. W takim przypadku należy przeprowadzić badania w kierunku zaburzeń w narządach, w których występują anomalie w zespole CHARGE.

Testy genetyczne

W 2004 r. Vissers i wsp. zidentyfikowali molekularne podstawy zespołu CHARGE. Za rozwój choroby odpowiedzialny jest gen *CHD7* (białko 7 z helikazą wiążącą DNA w domenach chromatynowych). Kodowane przez ten gen białko reguluje ekspresję genów przez zmiany struktury chromatyny i odgrywa kluczową rolę w embriogenezie. Obecnie dostępne są testy kliniczne; częstość wykrywania mutacji wynosi około 60-65%.

Mimo dostępności metod pozwalających na analizę mutacji zespół CHARGE przede wszystkim należy rozpoznać klinicznie. W okresie noworodkowym obecność szczeliny siatkówki lub tęczęwki, charakterystyczne wady uszu, utra-



RYCINA 2. Hipoplastyczny płatek, wydatna grobelka i trójkątna małżowina stanowią cechy charakterystyczne ucha w zespole CHARGE.

ta słuchu, porażenie nerwów twarzowych lub wrodzone wady serca powinny zwrócić uwagę lekarza na możliwe występowanie tego zespołu. Ocena podjęta jeszcze na oddziale intensywnej terapii noworodków powinna obejmować badanie oczu, echokardiografię, ocenę uszu, nosa i gardła, ultrasonografię nerek oraz badanie słuchu. Badaniem o największej czułości, mającym wpływ na dalsze postępowanie, jest tomografia komputerowa kości skroniowych. Około 95% chorych wykazuje zaburzenia ucha środkowego i wewnętrznego, w tym dysplazję Mondiniego, aplazję i hipoplazję kanałów półkolistych oraz wady kosteczek słuchowych. Należy zlecić wykonanie analizy kariotypu o wysokiej rozdzielczości w celu wykluczenia zaburzeń chromosomowych jako przyczyny licznych wad wrodzonych. Analiza *CHD7* może pomóc w przypadkach, w których rozpoznanie nie jest pewne, szczególnie jeśli rodzina jest zainteresowana przeprowadzeniem badań prenatalnych w kolejnych ciążach. W przypadkach typu simplex ryzyko ponownej ciąży z tym zespołem jest niskie, ale rodzinie, w której występuje znana mutacja, można zaoferować wykonanie badań prenatalnych pozwalających na wykluczenie mało prawdopodobnego przypadku występowania mozaikowatości komórek linii zarodkowej. Ryzyko posiadania w przyszłości przez pacjenta z CHARGE dziecka obciążonego tym zespołem wynosi 50%.

Asocjacja VATER/VACTERL

W przeciwieństwie do zespołu CHARGE molekularna przyczyna asocjacji VATER (VACTERL) nie jest znana. Asocjację VATER po raz pierwszy opisali Quan i Smith w 1973 r. Akronim ten opisuje wady kręgow (vertebral defects), atrezie odbytu (anal atresia), przetokę tchawiczo-przełykową (tracheo-esophageal fistula with esophageal atresia) oraz dysplazję kości promieniowej i nerek (radial and renal dysplasia). Kaufman (1973) oraz Nora i Nora (1975) dodali następnie dużą

TABELA. Kryteria rozpoznawania zespołu CHARGE

Cecha	Objawy	Częstość występowania
Duże kryteria diagnostyczne		
Częściowy ubytek jednej ze struktur oka	Szczelina siatkówki, tęczęwki, naczyniówki i tarczy nerwu wzrokowego, małocze	80-90%
Zwężenie/atrezja nozdrzy tylnych	Jednostronna lub obustronna, błoniasta lub kostna, zwężenie lub atrezja	50-60%
Zaburzenie czynności nerwów czaszkowych	Zaburzenia drogi węchowej, jednostronne lub obustronne porażenie twarzy, utrata słuchu czuciowo-nerwowego, brak koordynacji podniebieno-gardłowej	75-95%
Charakterystyczne wady uszu	<u>Ucho zewnętrzne</u> : krótkie, szerokie, hipoplastyczne płatki, wystająca grobelka, trójkątna małżowina <u>Ucho środkowe</u> : rozwojowa wada kosteczek <u>Ucho wewnętrzne</u> : aplastyczne lub hipoplastyczne przewody półkoliste, dysplazja Mondiniego Wady kości skroniowych	90%
Małe kryteria diagnostyczne		
Rozwojowe wady sercowo-naczyniowe	Najczęściej wady dotyczące podziału stożka i pnia naczyniowego, kanał przedsionkowo-komorowy oraz nieprawidłowości łuku aorty	75-85%
Hipoplazja narządów płciowych	<u>Chłopcy</u> : małe prącie, wnętrostwo <u>Dziewczynki</u> : hipoplazja warg sromowych <u>U obu płci</u> : hipogonadyzm hipogonadotropowy	50-60%
Opóźnienie w rozwoju	Opóźnienia etapów rozwoju ruchowego, opóźnienie mowy, hipotonia	~100%
Opóźnienie wzrastania	Niskorosłość (zwykle pourodzeniowa), w niektórych przypadkach niedobór hormonu wzrostu	70-80%
Rozszczep ustno-twarzowy	Rozszczep wargi, podniebienia	15-20%
Przetoka tchawiczo-przełykowa	Wszystkie typy	15-20%
Charakterystyczne cechy twarzy	Twarz kwadratowa z szerokim wydatnym czołem, wydatnym grzbietem nosa i wydatną kolumienką, płaska środkowa część twarzy	70-80%
Rzadziej występujące zaburzenia		
Wady nerek	Jednostronna ageneza nerek, nerka podkowiasta, wodonercze, hipoplazja nerek, podwójna nerka, refluks pęcherzowo-moczowodowy	
Wady kręgosłupa	Skolioza, kifoza, osteoporoza, kręgi połowicze	
Wady dłoni	Polidaktylia, nieprawidłowe bruzdy zgięciowe dłoni, ektrodaktylia, klinodaktylia, kamptodaktylia, skórna syndaktylia	
Wady szyi/ramion	Krótko/płetwista szyja, deformacja Sprengla	
Wady przewodu pokarmowego	Przepuklina pępowinowa, przepuklina pępkowa	

literę C dla wad serca (cardiac defects) i L dla zaburzeń dotyczących kończyn (limb defects), co rozszerzyło akronim do VACTERL.

Cechy kliniczne

Opisane w asocjacji VACTERL wady obejmują kręgi połowicze, wrodzoną skoliozę, defekty hipersegmentacji oraz dysgenezę kości krzyżowej. Najczęściej opisywano występowanie kręgów połowicznych odcinka piersiowo-lędźwiowego. Atrezja i zwężenie odbytu wymagają szybkiej konsultacji i interwencji chirurgicznej. Asocjacji VACTERL towarzyszą różne wady serca, przy czym najczęściej są to wady przegród. Przetoka tchawiczo-przełykowa lub atre-

zja przełyku występują w 1 na 3500 urodzeń i w około 50% przypadków związane są z innymi zaburzeniami. Zaburzenia nerek obejmują agenezę nerki, niedrożność połączenia miedniczkowo-moczowodowego oraz znacznego stopnia refluks. Wady kończyn częściej obejmują kończyny górne niż dolne i częściej dotyczą kości promieniowych niż łokciowych. Opisano występowanie aplazji kości promieniowej, nieprawidłowego ustawienia dłoni, braku kciuka, kciuka hipoplastycznego lub szczątkowego oraz polidaktylii przedosiowej.

Chorzy z asocjacją VACTERL na ogół nie mają dysmorficznych cech twarzy, nie występują u nich zaburzenia wzrastania czy niepełnosprawność intelektualna. Zatem

rozpoznania VACTERL nie należy dokonywać przed 1 rokiem życia, ponieważ po tym okresie dopiero można stwierdzić, czy wzrost i rozwój przebiegają prawidłowo.

Diagnostyka różnicowa w okresie noworodkowym obejmuje zespół CHARGE, zespół delecji 22q11 oraz zespół Townesa-Brocksa. Niemowlęta z zespołem CHARGE mogą mieć wady serca, przetokę tchawiczo-przełykową, wady kręgow i nerek. Jeśli brane jest pod uwagę rozpoznanie CHARGE, należy zlecić wykonanie tomografii komputerowej kości skroniowych w celu określenia, czy występują wady ucha środkowego i wewnętrznego. Fenotyp zespołu związanego z delecją 22q11 jest niezwykle zróżnicowany, często występują wady serca i nerek, ponadto mogą wystąpić wady w niemal wszystkich narządach. Noworodki z delecją 22q11 często mają charakterystyczne rysy twarzy (poszerzony grzbiet nosa, małe usta oraz krótkie szpary powiekowe), długie palce dłoni i stóp oraz hipokalcemię. W celu wykluczenia tego rozpoznania można zlecić wykonanie badania za pomocą techniki FISH, czyli fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* w kierunku delecji 22q11.2. Zespół Townesa-Brocksa charakteryzuje się triadą objawów obejmujących atreżję odbytu, wady w budowie uszu (z lub bez dołków lub wyrostki i utraty słuchu) oraz zaburzenia w budowie kciuka (kciuk trójpalczkowy, polidaktylia przedosiowa lub kciuki hipoplastyczne). U dzieci z tym zespołem mogą też występować wady serca i nerek. Rozpoznanie tego zespołu należy brać pod uwagę ze względu na znaczne nakładanie się fenotypów. Dostępne klinicznie testy genetyczne kierunku zespołu Townesa-Brocksa wykrywają go z częstością 70-75%.

Liczne opisy przypadków łączą wodogłowie z asocjacją VACTERL (VACTERL-H). VACTERL-H może stanowić odrębny zespół, ponieważ dziedziczony jest autosomalnie recesywnie lub z chromosomem X, a asocjacja VACTERL na ogół występuje sporadycznie. VACTERL-H wiąże się z gorszym rokowaniem odnośnie do przeżycia i niepełnosprawności intelektualnej. W wielu przypadkach zgłoszono nakładanie się cech VACTERL-H z niedokrwistością Fanconiego. Niedokrwistość Fanconiego jest zaburzeniem autosomalnym recesywnym dotyczącym naprawy DNA, które prowadzi do zaburzeń czynnościowych szpiku w dzieciństwie i zwiększonego ryzyka wystąpienia choroby nowotworowej. Rozpoznanie można ustalić na podstawie analizy łamliwości chromosomów. W 2005 r. Faivre i wsp. zalecili analizę częstości złamań chromosomów (chromatyd) w przypadkach VACTERL-H i VACTERL, w których u dziecka występują cechy dysmorficzne, przebarwienia skóry, opóźnienia wzrastania lub małowłowie.

Testy genetyczne

Jeśli rozważa się występowanie asocjacji VACTERL, do oceny noworodka należy włączyć echokardiografię, ultrasonografię nerek, RTG kręgosłupa i kończyn, gdy w trakcie badania zostaną zaobserwowane wady w budowie, oraz badanie oczu. Ponadto, aby wykluczyć inne przyczyny genetyczne, należy wykonać analizę chromo-



RYCINA 3. Jednostronny paraliż twarzy spowodowany wadą VII nerwu czaszkowego.

somów z wykorzystaniem technik o wysokiej rozdzielczości oraz skorzystać z konsultacji genetycznej. Ryzyko powtórzenia się tej choroby w następnej ciąży jest niewielkie, a przyczyna jej występowania pozostaje nieznana, choć w nielicznych przypadkach wykazano występowanie VACTERL u dzieci matek chorych na cukrzycę.

Podsumowanie

Choć zespół CHARGE i asocjacja VACTERL mają wiele cech wspólnych, rozróżnienie między tymi dwiema jednostkami chorobowymi wpływa na postępowanie, rokowanie oraz ryzyko powtórzenia się choroby podczas kolejnej ciąży. Ponadto u każdego pacjenta z cechami typowymi dla asocjacji VACTERL należy brać pod uwagę szeroką diagnostykę różnicową, ponieważ jest to rozpoznanie dokonywane przez wykluczenie innych zaburzeń. U każdego noworodka z mnogimi wadami wrodzonymi należy rozważyć przeprowadzenie konsultacji genetycznej.

Artykuł ukazał się oryginalnie w NeoReviews, Vol. 9, No. 7, July 2008, p. c299: Neonatal Presentations of CHARGE Syndrome and VATER/VACTERL Association, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Zalecane piśmiennictwo

- Blake KD, Devenport SL, Hall BD, et al. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr*. 1998;37:159–173
- Blake KD, Hartshorne TS, Lawand C, Dailor AN, Thelin JW. Cranial nerve manifestations in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet*. 2008;146A:585–592
- Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2006;1:34
- Corsello G, Maresi E, Corrao AM, et al. VATER/VACTERL association: clinical variability and expanding phenotype including laryngeal stenosis. *Am J Med Genet*. 1992;44:813–815
- Cox PM, Gibsin RA, Morgan N, Brueton LA. VACTERL with hydrocephalus in twins due to Fanconi anemia (FA): mutation in the FAC gene. *Am J Med Genet*. 1997;68:86–90
- Faivre L, Portnoi MF, Pals G, et al. Should chromosome breakage studies be performed in parents with VACTERL association? *Am J Med Genet*. 2005;137:55–58
- Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr*. 1979;95:395–398
- Hittner HM, Hirsch NJ, Kreh GM, Rudolph AJ. Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation—a syndrome. *J Pediatr*. 1979;16:122–128
- Jongmans MC, Admiraal RJ, van der Donk KP, et al. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutation in the CHD7 gene. *J Med Genet*. 2006;43:306–314
- Kallen K, Mastroiacovo P, Castilla EE, Robert E, Kallen B. VATER non-random association of congenital malformations: study based in data from four malformation registers. *Am J Med Genet*. 2001;101:26–32
- Kaufman RL. Birth defects and oral contraceptives. *Lancet*. 1973;1:1396
- Lalani SR, Hefner M, Belmont JW, Davenport SLH. CHARGE syndrome. *GeneReviews at Genetests: Medical Genetics Information Resource*. 2007. Available at: www.genetests.org Nora AH, Nora JJ. A syndrome of multiple congenital anomalies associated with teratogenic exposure. *Arch Environ Health*. 1975;30:17–21
- Quan L, Smith DW. The VATER association. *J Pediatr*. 1973; 82: 104–107
- Raqbi F, Bihan CL, Morisseau-Durand MP, Dureau P, Lyonnet S, Abadie V. Early prognostic factors for intellectual outcome in CHARGE syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2003;45:483–488
- Russell-Eggitt IM, Blake KD, Taylor DSI, Wyse RKH. The eye in the CHARGE association. *Br J Ophthalmol*. 1990;74:421–426
- Shaw-Smith C. Oesophageal atresia, tracheo-oesophageal fistula, and the VACTERL association: review of genetics and epidemiology. *J Med Genet*. 2006;43:545–554
- Temtamy SA, Miller JD. Extending the scope of the VATER association: definition of the VATER syndrome. *J Pediatr*. 1974;85:345–349
- Visser L, Ravenswaaij C, Admiraal R, et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nature Genet*. 2004;36:955–957

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Krajewska-Walasek,
Zakład Genetyki Medycznej,
Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie



Artykuł autorstwa Julie Kaplan i Louanne Hudgins, podobnie jak wiele innych publikacji, kładzie nacisk głównie na wady najczęściej spotykane w praktyce neonatologa. Do takich wad należą: zarośnięcie nozdrzy (obserwowane w przebiegu zespołu CHARGE), sekwencja Pierre’a Robina, przetoka tchawiczoprzetykowa (m. in. w asocjacji VATER/VACTERL), niedrożność jelit, zarośnięcie dwunastnicy, zarośnięcie jelita krętego, wytrzewienie, przepuklina oponowo-rdzeniowa, agenezja nerek oraz złożone wady serca. Wady te charakteryzuje wysoka śmiertelność w okresie noworodkowym i wczesnoniemowlęcym.

W omawianych w publikacji dwóch jednostkach chorobowych objawy kliniczne po urodzeniu są na tyle swoiste, że umożliwiają ich rozpoznanie i wczesną interwencję terapeutyczną. W artykule poznajemy sposób rozpoznawania obu chorób (nie na podstawie dysmorfii twarzy, czyli „od pierwszego wejrzenia”, ale przede wszystkim przez konstelację objawów), ich etiologię oraz definicję terminów „asocjacja” (nieprzypadkowe zgrupowanie wad wrodzonych u jednej osoby o nieznannej etiologii, niebędące ani sekwencją, ani zespołem)

i „zespół” (zespół wad występujących w unikalnym zestawieniu, powiązanych ze sobą patogenetycznie; pojęcie zespół często zawiera w sobie przyczynę jego powstania, tak jak w przypadku zespołu Downa). Bardzo cenna jest konkluzja zawarta w końcowym akapicie artykułu wskazująca na konieczność zasięgnięcia opinii genetyka klinicznego w przypadku dzieci z wadami mnogimi. Tylko doświadczony genetyk kliniczny, specjalizujący się w dysmorfologii, dzięki doświadczeniu i wiedzy, jest w stanie zweryfikować rozpoznanie kliniczne, przeprowadzić diagnostykę różnicową choroby, zaproponować odpowiednie procedury diagnostyczne i udzielić rodzicom chorego dziecka wiarygodnej porady genetycznej.

Artykuł wskazuje na ogromny postęp technologiczny, jaki dokonał się w genetyce medycznej w ciągu ostatniego dziesięciolecia. Asocjacje o nieznannej etiologii stają się jednostkami chorobowymi-zespołami o znanym podłożu, a stare – jeszcze ciągle o nieznannej etiologii – są w przededniu jej odkrycia.

Po przeczytaniu artykułu pozwalam sobie na omówienie i skomentowanie niektórych zawartych w nim zagad-

nień w sposób, w moim pojęciu, porządkujący uzyskaną wiedzę w celu jak najlepszego jej wykorzystania przez lekarza praktyka.

Etiologia

Akronimem CHARGE (OMIM 214800) do niedawna określano asocjację wielu wad wrodzonych (C – coloboma, H – heart disease, A – atresia choanae, R – retarded growth and neurological development, G – genital hypoplasia, E – ear anomalies) o nieprzypadkowym współwystępowaniu. Brak wiedzy na temat patomechanizmu uniemożliwił uznanie tej konstelacji wad za odrębny zespół. Najnowsze badania pozwoliły ustalić, że praktycznie mamy w tym przypadku do czynienia z klasycznym zespołem o znanym molekularnym podłożu. Vissers i wsp. (2004) wykazali obecność mutacji genu *CHD7* kodującego chromatynową domenę helikazy (białka wiążącego DNA) u osób z zespołem CHARGE. Remodeling chromatyny jest uznanym mechanizmem biorącym udział w regulacji ekspresji genu, a gen *CHD7* odgrywa rolę w rozwoju zarodka oraz w regulacji cyklu komórki. Mutacje genu *CHD7* wykrywa się u około 60% pacjentów z zespołem CHARGE. Mutacje występują w sekwencjach kodujących oraz konserwatywnych regionach składania (splice sites). Aż 73% mutacji (stop codon, frame shift) skutkuje przedwczesnym zakończeniem transkrypcji i powstaniem skróconego oraz niefunkcjonalnego produktu genu, prowadząc do niewydolności haplotypowej (haploinsufficiency).

Częstość występowania

Zespół CHARGE jest rzadką chorobą, ale wśród rzadkich chorób należy do jednej z najczęstszych. Opublikowane w 2005 roku badania populacji kanadyjskiej prowadzone w ramach narodowego kanadyjskiego programu nadzoru nad identyfikowaniem rzadkich chorób wieku dziecięcego (Canadian Paediatric Surveillance Program) wykazały, że choroba występuje z częstością 1:8500, co jest zgodne z dotychczasowymi doniesieniami (ok. 1:10 000-1:15 000). Z drugiej strony, jakby w kontraście do tej częstości, pozostaje w Europie częstość atrezji nozdrzy, jako wady izolowanej – stwierdzana jest zaledwie w przypadku 1/110 000 urodzeń. W Polsce nie dysponujemy takimi danymi, wydaje mi się, że przynajmniej do poradni genetycznych pacjenci z zespołem CHARGE są rzadko kierowani. Być może diagnozowani i leczeni są przede wszystkim przez ośrodki laryngologiczno-audiologiczne i tam ustalane jest pierwotne rozpoznanie.

Rozpoznawanie

Chociaż gen, którego mutacje są odpowiedzialne za zespół CHARGE, został wykryty, to udaje się je zidentyfikować jedynie u około 2/3 pacjentów. Dlatego też rozpoznawanie tego zespołu jest przede wszystkim rozpoznaniem klinicznym, opartym na charakterystycznych objawach.

Rozpoznanie zespołu CHARGE powinno zostać ustalone przez genetyka klinicznego i to takiego, który ma doświadczenie w rozpoznawaniu tego zespołu. Od razu trzeba zaznaczyć, że nie jest to zespół łatwy do rozpoznania klinicznego.

Czy zespół objawów opisanych w akronimie CHARGE pomaga w ustaleniu rozpoznania? Nie do końca. Zaburzenia wzrastania nie są na przykład pierwotnym problemem w tym zespole. Dzieci te rodzą się co prawda z reguły ze stosunkowo małą masą ciała i niskim wzrostem (na poziomie 10 centyla), ale postnatalna regresja wzrastania zależy od siły natężenia zaburzeń w odżywianiu oraz powikłań pooperacyjnych. Jeden z ważniejszych objawów (anomalia nerwów czaszkowych) w ogóle nie jest w akronimie reprezentowany. Znajomość akronimu równocześnie wymaga od nas znajomości częstości występowania objawów, które on opisuje, oraz zapamiętania, że niewmieniony w akronimie objaw dotyczący nieprawidłowości nerwów czaszkowych występuje aż u 75-95% pacjentów i należy do dużych objawów.

Zespół rozpoznaje się na podstawie dużych i małych kryteriów. Duże kryteria charakteryzują się całkiem częstym występowaniem (od prawie 50 do ponad 90%) oraz tym, że raczej rzadko występują w innych zespołach. To sprawia, że ten zespół może zostać rozpoznany w okresie noworodkowym, ponieważ większość objawów dużych występuje od urodzenia. Z kolei małe kryteria, chociaż charakterystyczne, również mogą występować w innych zespołach i nie zawsze ich obecność pomaga w wyodrębnieniu tego zespołu. Mogą często występować w innych zespołach (np. wady serca), są trudniejsze do wykorzystania w ustaleniu rozpoznania po urodzeniu (np. typowa twarz CHARGE) i mogą być przydatne dopiero przy weryfikacji rozpoznania klinicznego w późniejszym wieku chorego (np. zaburzenia wzrastania).

Warto zwrócić uwagę na dysmorfie twarzy. Twarz zazwyczaj jest kwadratowa, ze stosunkowo wąskim czołem. Brwi łukowate, oczy duże, niekiedy towarzyszy opadanie powiek. Grzbiet nosa jest szeroki, usta małe, górna warga wygląda jak odwrócona litera V. Porażenie twarzy i dysplastyczna małżowina uszna prowadzą do znacznej asymetrii twarzy. Łatwo zauważyć niezwykle wygląd nisko osadzonej małżowiny usznej. Płatek uszny jest hipoplastyczny, grobelka (anthelix) wystająca, wymiar

cionowy ucha jest skrócony, a jego kształt przypomina odwrócone ucho od kubka.

Coloboma często jest mała i musi być niekiedy intensywnie poszukiwana w badaniu okulistycznym. Anomalie zarówno ucha zewnętrznego, środkowego, jak i wewnętrznego są bardzo częste i ich występowanie w tym zespole jest dobrze udokumentowane. Uważa się, że wśród tych anomalii, z których większość obserwowana jest w wielu innych zespołach związanych z głuchotą, aplazja kanałów półkolistych (aplasia of the semicircular canals) jest najbardziej swoistym objawem dla zespołu CHARGE. Z tych też powodów wykonanie tomografii komputerowej u noworodka i zwrócenie uwagi nie tylko na nozdrza, ale również na kości skroniowe jest bardzo ważne. Verloes (2005) wykazał, że triada objawów (CCC): Coloboma, Choanal atresia i abnormal semicircular Canals, poza wspomnianymi w pracy kryteriami rozpoznawania zespołu CHARGE opracowanymi przez Blake'a (obecność wszystkich czterech dużych kryteriów albo trzech dużych i trzech małych), wystarcza do ustalenia rozpoznania i jest czynnikiem predykcyjnym dla wykrycia mutacji w genie *CHD7*.

Inne zespoły CHARGE-like

Zespół CHARGE jest heterogenny pod względem etiologii. Mutacje w genie *CHD7*, jak wyżej wymienione, wykrywane są zaledwie u około 65% chorych z zespołem CHARGE. Warto wspomnieć, że liczne zespoły aberracji chromosomowych (m. in. trisomia 13 i 18) mają wiele elementów zespołu CHARGE. Najbardziej mylącymi w diagnostyce klinicznej mogą być delecje regionów terminalnych 11q i 13q, w wyniku których występuje coloboma, wady serca oraz holoprosencefalia czy brak wężomózgowia.

Chociaż obserwuje się podobieństwo między fenotypem delecji 22q11 a zespołem CHARGE, to etiologia obu zespołów jest całkowicie różna. W jednym przypadku wykryto co prawda równocześnie mikrodelecję 22q11 oraz mutacje w genie *CHD7*. Zarówno w mikrodelecji 21q11 określanej jako DG/VCFS (DiGeorge/Velo-Cardio-Facial syndrome), czyli zespół twarzowo-sercowo-podniebny, jak i w zespole CHARGE, występują identyczne wady serca (wady rozwojowe serca i wielkich naczyń dotyczące podziału stożka i pnia naczyniowego), rozszczep podniebienia (częściej w mikrodelecji 22q11 niż w zespole CHARGE [70 vs 25%]) i wiele innych podobnych objawów. Warto zauważyć, że jeżeli wystąpi rozszczep podniebienia w zespole CHARGE, zazwyczaj nie występuje zarośnięcie nozdrzy.

Mnogość objawów w obu tych zespołach jest podobna. Symptomatologia DG/VCFS obejmuje ponad

185 objawów. Czynnikiem różnicującym jest wygląd twarzy (podłużna, nos długi – również u noworodków i niemowląt, czubek nosa spłaszczony, kąciki wewnętrzne oczu przesunięte na zewnątrz) i budowa dłoni (długie i wąskie palce). U 7% przypadków del 22q11 występuje niemowlęca niewydolność podniebieno-gardłowa objawiająca się ulewaniem pokarmu przez nos (dziecko zdrowe najczęściej ulewa przez usta) oraz częstymi zapaleniami ucha środkowego. W endoskopii nosowej podczas krzyku bądź polykania obserwuje się zaburzoną czynność struktur podniebieno-gardłowych (brak mechanizmu całkowitego zamknięcia). Kliniczne rozpoznanie DG/VCFS można łatwo zweryfikować za pomocą techniki FISH z zastosowaniem sondy genomowej komplementarnej do zdelecjonowanego regionu 22q11.

Coloboma oraz wady nerek, oczu i uszu występują również w przypadku mutacji genu *PAX2* (10q24.3-q25.1). Geny *PAX* kodują białka o strukturze typu helisa-skret-helisa, która jest miejscem wiązania DNA. Ekspresja genu *PAX2* jest wyrażona w komórkach pierwotnych nerki, moczowodu, oka i ucha oraz ośrodkowego układu nerwowego.

Istnieją również fenokopie zespołu CHARGE będące skutkiem teratogennego działania *in utero* talidomidu, kwasu retinowego, hydantoiny, alkoholu i cukrzycy matki.

W jednym przypadku u pacjenta z objawami zespołu CHARGE i obecnością zrównoważonej translokacji t(2;7)(p14;q21.11) stwierdzono rozerwanie genu *SEMA3E*. Związek między tym genem a objawami zespołu CHARGE potwierdzono przez znalezienie u innego pacjenta w genie *SEMA3E* mutacji typu missense. U tego pacjenta nie wykryto równocześnie mutacji w genie *CHD7*. Jak na razie, trudno powiązać te oba geny pod względem ich funkcji. Znalezienie takiego funkcjonalnego pokrewieństwa między nimi pozwoliłoby na udowodnienie ich wspólnej roli w etiologii zespołu.

Asocjacja VATER/VACTERL (wady kręgow [Vertebral anomalies], zarośnięcie odbytu [Anal atresia], wady serca [Cardiac abnormalities], przetoka tchawiczo-przelykowa [Tracheo-Esophageal fistula], wady nerek [Renal abnormalities] i wady kończyn [Limb defects]) wraz z chorobami ją przypominającymi (diagnostyka różnicowa) została również w artykule opisana bardzo dokładnie. Chciałabym jedynie zwrócić uwagę na te jednostki chorobowe, w których jednym z objawów może być atrezja przelyku, ciężka wada ograniczająca przeżycie w przypadku braku wczesnej interwencji chirurgicznej.

Atrezja przelyku

Atrezja przelyku z lub bez przetoki tchawiczo-przelykowej jest stosunkowo częstą anomalią, występu-

jąca z częstością około 1:3500 żywych urodzeń. W około połowie przypadków towarzyszą jej dodatkowe wady, których skład (konstelacja) tworzy zespoły o znanej genetycznej etiologii. Poza asocjacją VACTERL w około 10% przypadków występuje w zespole CHARGE (OMIM 206900), ponadto w zespole AEG, czyli anophtalmia-oesophageal-genital syndrome (OMIM 206900), Pallistera i Hall (146510) przebiegającym w postaci hamartomy podwzgórza, wad serca, nerek i polidaktylii oraz wspomnianym w artykule zespole Feingolda (OMIM 164280).

W trzech przypadkach objawy VACTERL, w tym atrezja przełyku, wystąpiły u dzieci matek, które przyjmowały w I trymestrze ciąży metimazol.

Diagnostyka różnicowa

W diagnostyce różnicowej asocjacji VACTERL, podobnie jak w zespole CHARGE, powinna być uwzględniona mikrodelecja 22q11 oraz inne aberracje chromosomowe (np. atrezja przełyku może występować w trisomii 18, 21, delecjach w regionie 17q22q23.3 oraz 13q32). Warto podkreślić, że takie objawy jak niepełnosprawność intelektualna oraz zaburzenia wzrastania (niskorosłość), które są nieomal zawsze stwierdzane w aberracjach chromosomowych, nigdy nie występują w asocjacji VACTERL.

Etiologia

Mikrodelecja w klastrze genów (ściślej w klastrze czynnika transkrypcyjnego FOX) w regionie 16q24.1, obejmującym cztery geny: *FOXF1*, *MTHFSD*, *FOXC2* i *FOXL1*, została wskazana ostatnio jako przyczyna powstania fenotypu (wady kręgow, atrezja przełyku, dwunastnicy i odbytu, wrodzona wada serca, wada układu moczowego oraz obecność letalnej rozwojowej anomalii płuc w postaci dysplazji naczyniowej pęcherzyków płucnych) przypominającego asocjację VACTERL. Dalsze badania być może zweryfikują powyższe odkrycie i pomogą w ustaleniu etiologii VACTERL.

Obie omawiane w tym artykule jednostki chorobowe łączy na pewno wspólny mechanizm patogenetyczny wynikający najpewniej z zaburzonego rozwoju grzebienia kresy nerwowej.

Zalecane piśmiennictwo

- Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. *Eur J Hum Gene.* 2007;15:389-399
- Shaw-Smith C. Genetics factors in esophageal atresia, tracheo-esophageal fistula and the VACTERL association: Roles for FOX1 and the 16q24.1 FOX transcription factor gene cluster, and review of the literature. In press *Eur J Med Genet.* 2009;doi:10.1016/j.eimg.2009.10.001
- Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet.* 2005;133:306-308
<http://www.chargesyndrome.org/about-charge.asp>
<http://emedicine.medscape.com/article/942350-overview>