مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (٤) العدد(١) ٢٠٢٠
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (4) No. (1) 2020

# متلازمة CHARGE – تقريرحالة

**د.انتصار ناصر***

**(تاريخ الإيداع ٣٠ / ١٢ / ٢٠١٩. قُبِل للنشر في ١٧ / ٦ /٢٠٢٠ )**

**□ ملخّص □**

تعتبر متلازمة CHARGE مرضاً وراثيا جسمياً قاهراً،يتظاهر بتشوهات مميزة هي : ثلامة قزحية(Coloboma) ، تشوهات قلبية ، رتق المنعر ، اضطرابات النمو و التطور ، و الاضطرابات الأذنية و / أو الصمم. تعود ثلثا الحالات لطفرات الجين CHD7 الموجود على الصبغي 8،و أكثر من 90% من الحالات فردية. يعتمد التشخيص السريري خاصة و التحليل المورثي أحياناً. يتضمن العلاج إصلاح التشوهات والتعامل مع الصعوبات التي تواجه المريض.

طفلة بعمر5 سنوات ، لديها سوابق عمل جراحي على تضيق برزخ أبهر، و عمل جراحي لرتق منعر الأنف، إصلاح جراحي لتشوه بولي تناسلي ، لديها تأخر تطور روحي حركي ، أجري للطفلة: طبقي محوري للدماغ ( طبيعي ) ، طبقي محوري للصدر والبطن( طبيعي)، إيكو للوركين ( طبيعي) ، صيغة صبغية ( طبيعية ) ،صورة للعمود الفقري ( عسر تصنع في الفقرة القطنية الرابعة) ،تخطيط السمع ( نقص سمع (حسي عصبي)).

سحنة الطفلة مع تضيق برزخ الأبهرقد توجه لمتلازمة ويليامز ( wiliams) ، وجود الثلامة القزحية يوجه أكثر الى DIGEORGE أو CHARGE وخاصة مع قصة الانتانات المتكررة وسوابق الاختلاج.

أمام أي تشوه لابد من الاستقصاءات لنفي وجودتشوهات مرافقة، و بالتالي التشخيص الباكر و العلاج اللازم.

**الكلمات المفتاحية** : تشارج(charge) ، دي جورج(digeorge) ، ويليامز (Williams) ، ثلامة القزحية(coloboma).

*مدرسة،قسم الأطفال _ كلية الطب البشري _ جامعة تشرين _ اللاذقية _ سوريا.

مجلة جامعة طرطوس للبحوث والدراسات العلمية _ سلسلة العلوم الصحية المجلد (٤) العدد(١) ٢٠٢٠
Tartous University Journal for Research and Scientific Studies - Health Sciences Series Vol. (4) No. (1) 2020

# Charge SYNDROME - Case Report

**Dr.Entsar Nasser***

**(Received 30 /12 /2019. Accepted 17 / 6/2020)**

**□ABSTRACT □**

CHARGE syndrome is an autosomal dominant disease with specific abnormalities: Coloboma, Heart defects, coanal atresia, Retarded development, Genital disorders , and Ear and hearing disorders. Two-thirds of cases are caused by mutations of CHD7 on chromosome 8, 90% of cases are individual. Diagnosis depends on clinical manifestations mainly and genetic analysis in some cases. Manegement includes surgery for the abnormalities and dealing with many difficulties .

A 5-year-old girl, has a history of surgery on aortic isthmus stenosis, surgery on nasal atresia, surgery on urogenital deformity, delayed psychomotor development, C-T Scan of brain (normal), C-T Scan of chest and abdomen (normal), Echo of the hips (normal), karyotype (normal), x-ray (dysplasia of the fourth lumbar vertebra), audiogram (neurosensory hearingloss).

The facial features with aortic isthmic stenosis guide to wiliams syndrome, the presence of the coloboma associates more with DIGEORGE syndrome or CHARGE syndrom, especially with a history of recurrent infections and convulsions.

In any deformity, it is necessary to investigate other abnormalities inorder to achieve the best management .

**Key words**: Charge, digeorge, Williams, coloboma.

*Assistant Professor_Children section_college of Human Medicine_Tishreen University_Lattakia_Syria .

## مقدمة:

تعتبر متلازمة CHARGE مرض وراثي يتظاهر بتشوهات محددة و مميزة وهي : ثلامة قزحية ، تشوهات قلبية ، رتق المنعر ، اضطرابات النمو و التطور ، و الاضطرابات الأذنية و / أو الصمم [1].

نسبة انتشار المتلازمة حوالي1 لكل 10آلاف طفل، يعتقد أن الشيوع الحقيقي أكثر من ذلك لكن لندرة المتلازمة فمن الصعب إجراء إحصائيات واسعة حولها [1] ،أول ما وصفت التشوهات المرتبطة بمتلازمة CHARGE عام1979 من قبل العالمين Hall وHittner[3،2]، في عام 1981 طور Pagon et al الاسم الشائع لcharge ( ثلامة القزحية/الشبكيةcoloboma ، التشوهات القلبية heart malformations ، اضطرابات النمو و التطورgrowth retardation ،التشوهات البولية التناسلية ، الصمم و التشوهات الأذنيةear abnormalities ،رتق المنعرين atresia choanae) [4] . تتضمن التظاهرات الإضافية لهذه المتلازمة ( انشقاق شراع الحنك و الشفة ، رتق مريئي رغامي ، اضطرابات وظائف الأعصاب القحفية كشلل العصب الوجهي )[ 5]. تحدث أكثر من نصف حالات المتلازمة بسبب الطفرة النقطية CHD7 الموجودة على الصبغي 8 حيث تلعب الطفرة دوراً في إعادة نسخ الDNA في مرحلة التخلق الجنيني ، أكثر من 90% من الحالات فرديةبدون قصة عائلية لأمراض وراثية،بقية الحالات عائلية ووراثتها جسمية قاهرة [ 5 ، 6 ] ، تصيب المتلازمة جميع الأعراق دون شيوع مميز لعرق على آخر[7] .التظاهرات التي تشاهد عادة في Charge التشوهات القلبية،والتناسلية،والكلوية،انشقاق الشفة أو شراع الحنك،ناسور مريئي رغامي أورتق،فشل نمو،نقص مقوية، أذن chargeوصفية[8]عدد قليل من مرضى متلازمة CHARGE لديهم جميع أجزاء المتلازمة.[8]

يوضع التشخيص بناء على معايير كبرى أكثر نوعية لملازمة تشارج،ومعايير صغرى أقل نوعية،لذلك لابد من فحص باقي الأجهزة التي من المحتمل أن تكون مشاركة في هذه المتلازمة،كفحص العين والسمع والقلب الجهاز البولي والتناسلي ،عند وجود نقص الكلس يجب تحري الحالة المناعية(نقص اللمفاويات T بشكل اساسي)[9] يتضمن العلاج إصلاح التشوهات والتعامل مع الصعوبات التي تواجه مريض متلازمة CHARGE ويتم ذلك بتعاون عدة إختصاصات،ويشمل ذلك الإصلاح الجراحي للآفات القلبية والبولية التناسلية ،ولاننسى دور المعالجة اللفظية والسمعية ومهارات الاعتماد على النفس والمعالجة الفيزيائية. عند تحقيق ماسبق يمكن لمريض CHARGEأن يصبح بالغاً قادراً على الاعتماد على نفسه. [10]

## تقرير الحالة:

راجعت طفلة بعمر 5 سنوات مشفى تشرين الجامعي بشكاية تأخر تطور روحي حركي مع تشوهات متعددة . في سوابقها المرضية عمل جراحي على تضيق برزخ أبهر بعمر3 سنوات ، و عمل جراحي على انسداد مجرى الدمع ورتق منعر الأنف (سبر جراحي) ، استشفاءات متكررة بقصة ذات رئة (3مرات) آخرها قبل القبول بأربعة أشهر، استشفاء بقصة انتان بولي بمشفى تشرين لمدة أسبوع حيث ان الطفلة كانت تعاني من تشوه بولي تناسلي وتم إجراء إصلاح جراحي عليه (التشوه غير معروف بدقة لعدم توفر تقرير طبي لكنه على منطقة العجان) ، لا يوجد في السوابق العائلية ما يشير لمرض وراثي ، الطفلة تلقت لقاحاتها كاملة .والتغذية منوعة وجيدة،وبالنسبةللحمل كان بالتلقيح الصناعي (أي طفلة أنبوب) ،والولادة قيصرية، بالنسبة للتطور الروحي الحركي : المشي ( 3سنوات ) ، تثبيت الرأس (

4 أشهر؟) ، نطق كلمات كاملة (3 سنوات) حالياً كلام مكون من جمل ٣ كلمات؟ حسب قول الاهل ، أغلبها غير مفهوم للغرباء،ترسم خطوط أودائرة دون رسم المثلث أو المربع.(تأخر تطور روحي حركي) ، ضبط المصرات ( مكتمل بعمر3.5 سنة ) .

بالفحص السريري ، طول الطفلة 86سم بانحراف (−5،2 ) و محيط الرأس ٤٢ سم بانحراف (−6،6 ) و الوزن 15 كغ بانحراف (−1،47)، العلامات الحياتية ضمن الطبيعي ، بالتأمل تشوه جدارالصدر، تشوه بالمنطقة التناسلية الخارجية (نقص المسافة العجانية المجرى عليها عمل جراحي)، قدم مسطحة ، ندبة عمل جراحي على الظهر، سحنة خاصة (تباعد بفرجتي العينين و عرض جذر الأنف،حول ثنائي الجانب ،انخفاض ارتكاز الأذنين ،زيادة طول النثرة )،رقبة مجنحة ،جنف ، الفحص العصبي: ضعف المنعكسات الوترية،مع مشية مضطربةعلى قاعدة عريضة، العينان:حول ثنائي الجانب+ ثلامة قزحية ثنائية الجانب (حدقات كمثرية)،باقي الفحص السريري ضمن الطبيعي .

**الشكل (1):صورة للطفلة تبدي الحول وعرض جذر الأنف وطول النثرة والرقبة المجنحة والارتكاز المنخفض للأذنين دون تشوهات في صيوان الأذن**

التحاليل المخبرية : تعداد الكريات البيض 10 ألف /مم³ ( العدلات 54%) ، الخضاب ( 13 مغ / دل ) ، الصفيحات ( 317000/ مم ³ ) ، البروتين الارتكاسيCRP(C)طبيعي ، PTH (22.3) ( طبيعي ) ، P (4.4) (طبيعي ) ، CA (9.8 ) ( طبيعي ) ،TSH ( طبيعي ) صورة الصدر : طبيعية عند القبول .

أجري للطفلة : طبقي محوري للدماغ ( طبيعي ) ، طبقي محوري للصدر والبطن( طبيعي)، إيكو للوركين ( لا يوجد ما يشير لعسر تصنع ورك) ، صيغة صبغية ( طبيعية ) ،صورة أمامية خلفية للعمود الفقري ( عسر تصنع في الفقرة القطنية الرابعة) ،تخطيط السمع ( نقص سمع (حسي عصبي))

تم إجراء استشارة عينية : قعر العين ضمن الطبيعي وحدود حليمة العصب البصري واضحة.

تم إجراء إيكو قلب:لايوجد عودة لتضيق برزخ الأبهر،لايوجد قناة شريانية مفتوحة،الأبهر ثنائي الوريقات،مع قصور تاجي درجة أولى، وكانت التوصية بإعادة الإيكو بعد6 أشهر .

**الشكل(2):على اليمين:صورة أمامية خلفيةوجانبية للعمود الفقري تظهر الجنف، على اليسار: عسر تصنع في الفقرة القطنية الرابعة.**

## مناقشة الحالة:

سحنة الطفلة مع تضيق برزخ الأبهر تتماشى مع متلازمة ويليامز (wiliams )، لكن وجود الثلامة القزحية لا يتماشى معها بل يوجه أكثر الى DIGEORGE أو CHARGE وخاصة مع قصة الانتانات المتكررة وسوابق الاختلاج.

يتم التفريق بين المتلازمات الثلاثة آنفة الذكر كمايلي :

متلازمة ويليامز : (wiliams )السحنة فيه تشبه سحنة الجني ، كما يمكن مشاهدة تضيق برزخ الأبهر و تأخر تطور روحي حركي و اضطرا ب مشية مع زيادة المنعكسات مع اضطرابات سلوكي،نقص سمع،قصور درق ،زيادة الكالسيوم في الدم في الطفولة، حول في 70% من الحالات ، الحدقة توصف بمظهر ('stellate' lace-like ) الدانتيل النجمية).

في متلازمة دي جورج (digeorge ) :يشار إليها بالمختصر بكلمة CATCH 22 syndrome

تشوهات قلبية Cardiac defects( أكثرها شيوعا تقطع قوس الأبهر ، بقاء الجذع الشرياني ، ورباعي فالوت ) ، تشوهات وجهية Abnormal facies ، نقص تصنع التيموس Thymic hypoplasia ، حنك مشقوق Cleft palate ، نقص كلس Hypocalcaemia ،انتانات متكررة.

قد تشاهد تشوهات كلوية خاصة غياب كلية أو صغر كلية،أو تشوهات هضمية،صعوبات تعلم،اضطرابات نفسية،تشوهات عظمية،نقص سمع،تشوهات حنجرية قصبية،نقص هرمون النمو ، مشاكل عينية مثل الحول،والساد،وثلامة القزحية.

في متلازمة ( charge ) : المعايير الكبرى النوعية هي ثلامة القزحية،رتق المنعر، ،تشوهات الأذن الوصفية،أما المعايير الصغرى فهي: إصابة الأعصاب القحفية ،التشوهات القلبية،نقص التنسج القندي،انشقاق الشفة أوشراع الحنك، ناسورمريئي رغامي ، ملامح وجه تشارج مثل تسطح الجبهة أو تسطح جذر الأنف، تأخرالنمو ،والتأخر الروحي الحركي .ومن التظاهرات الأخرى أيضاً التشوهات الكلوية والفقرية مثل الجنف ،وتشوهات اليد.

ويكفي توفر 3 معايير كبرى فقط أو وجود معيارين اثنين من الكبرى مع اثنين من المعايير الصغرى لاعتماد التشخيص [8]،وقد تحقق في حالتنا2 من المعاييرالكبرى مع 6 من المعايير الصغرى .

بالنظر إلى المعطيات المتوافرة كان لابد من التفريق بين متلازمتي دي جورج و تشارج :

**DIGEORGE:**نسبة 1/2000 ، ثلامة القزحية نادرة 0.5_1% ، رتق المنعرين لا يشاهد ، كما أن إصابة الأعصاب القحفية غير مشاهدة فيه ، يشاهد نقص السمع في حوالي40% من الحالات و يعتبرتاخر التطور الروحي الحركي من الحالات كثيرة المشاهدة في حوالي 90% من الحالات ، تعتبر التشوهات العظمية قليلة المشاهدة، تكون الأصابع طويلة ، يشاهد نقص الكلس في حوالي 26% من الحالات ويحدث نقص في اللمفاويات بنسبة 30% و نقص تنسج أقناد2%.

**CHARGE:**نسبة الشيوع 10000/1 ، تشاهد ثلامة القزحية في 80-90% من الحالات،و رتق المنعرين في 36% من الحالات ، كما أن إصابة الأعصاب القحفية تشاهد في 56% ، يشاهد نقص السمع في حوالي 80% من الحالات و يعتبرتأخر التطور الروحي الحركي من الحالات المشاهدة في حوالي 50% من الحالات ، تعتبر التشوهات العظمية كثيرة المشاهدة في حوالي85%. السحنة عدم تناظر الوجه+اصابع قصيرة، عرض جذر الأنف ، يشاهد نقص الكلس في حوالي 70% من الحالات ويحدث نقص في اللمفاويات بنسبة60%و نقص تنسج أقناد 78% ، أغلب المرضى لديهم اضطراب توازن بسبب اصابة الأذن الداخلية.

في الحالات المتداخلة يصبح التشخيص الجيني هو الفصل،حيث وجدأ ن نسبة 5% من مرضى مشخصين ك دي جورج هم فعليا لديهم الخلل الصبغي ل. charge

## الاستنتاجات و التوصيات :

قدمنا حالة الطفلة لأنها من الحالات النادرة حول العالم،علماًأن المرض أكثر شيوعاً من متلأازمة دي جورج،و بسبب عدم توافر التحاليل الجينيةاعتمدنا على المعطيات السريرية و التي تتوافق بشكل كبير مع متلازمة تشارج .

أمام أي تشوه لابد من الاستقصاءات و الدراسات اللازمة لإمكانية ترافقها مع تشوهات أخرى، وتبقى الصورة السريرية هي أساس التوجه والتشخيص. والهدف دائماً تقديم المشورة الوراثية الملائمة لكل حالة ومن ثم التدبير و العلاج اللازم .

**المراجع:**

1. Blake, K,D. ;Davenport, S ;et al. 1998, *CHARGE association : and review for the primary pediatrician . clin pediatr ( phila)*,37(3) , 159 -173.
2. Hall, B,D. 1979,*Choanal atresia and associated multiple anomalies . J Pediatr* ,95(3),395-398.
3. Hittner, H,M.;Hirsch N,J.;et al . 1979,*Colobomatous microphthalmia , heart disease , hearing loss , and mental retardation -- a syndrome. J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 16(2),122-128.
4. Pagon ,R,A.; etal. 1981,*Coloboma,congential heart disease , and choanal atresia with multiple anomalies :CHARGE association .J Pediatr* . 99(2),223-227.
5. Blake ;et al . 2006,*CHARGE syndrome* .Orphanet J Rare Dis, 1,34.
6. Metlay, L, A.; Smythe, P, S.; Miller, M, E. 1987, *Familial CHARGE association: Clinical report with autopsy findings.* American Journal of Medical Genetics, 26, 577–581.
7. Mitchell, J, A.; Giangiacomo, J.; Hefner, M, A.; et al. 1985. *Dominant CHARGE association.* Ophthalmolic Paediatrics and Genetics, 6, 271–276.
8. Verloes, A. 2005, *Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: A proposal*. American Journal of Medical Genetics. Part A, 133A, 306–308.
9. Pisaneschi, E.; Sirleto, P.; Lepri, F. R.; et al. 2015. *CHARGE syndrome due to deletion of region upstream of CHD7 gene START codon*. BMC Medical Genetics, 16, 78–82.
10. Tellier, A, L.; Cormier-Daire, V.; Abadie, V.; et al. 1998.*CHARGE association: Report of 47 cases and review*. American Journal of Medical Genetics, 76, 402–409.