

CHARGE-syndromet

Sammendrag

Bakgrunn. CHARGE-syndromet er en sjelden tilstand med multiple alvorlige medfødte misdannelser. Forboksstavene i akronymet CHARGE sammenfatter seks av de vanligste trekkene: Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital anomalies, Ear anomalies/deafness. Målet med artikkelen er å gi en oppdatering om kliniske manifestasjoner, genetikk og atferd ved syndromet samt gi anbefalinger om medisinsk oppfølging og habilitering.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på utvalgte referanser fra PubMed og forfatterens egne erfaringer i diagnostikk og oppfølging av personer med CHARGE-syndrom.

Resultater og fortolkning. CHARGE-syndrom har en antatt insidens på ca. 1 : 10 000 levendefødte. Tilstanden oppstår nesten alltid sporadisk. Rundt 60 % har mutasjoner i et nylig karakterisert gen (*CHD7*). Kolobomer, koanalatresi og buegangsanomalier er de mest spesifikke misdannelsene. Alvorlige misdannelser i hjerte og luftveier er også vanlig og kan være livstruende, spesielt i første leveår. Multiple hjernenervedysfunksjoner forklarer dårlig luktesans, spisevansker, svelgeproblemer, facialispårese og sensorinevralt hørselstap. CHARGE-syndrom er en av de vanligste årsakene til kombinert sansetap (syn og hørsel). Det er stor variasjon i mentalt funksjonsnivå. Noen har en tvangspregret rutineatferd og spesifikke kognitive vansker.

Koordinert multidisiplinær medisinsk oppfølging er nødvendig. Det kombinerte sansetapet gjør at en person med CHARGE-syndrom har nytte av samme type habilitering som ved døvblindhet.

Claus Klingenberg

claus.klingenberg@unn.no
Barne- og ungdomsklinikken
Universitetssykehuset Nord-Norge
9038 Tromsø
og
Barneavdelingen
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Tromsø

Wenche Helene Andersen

Skådalen kompetansesenter

I 1979 ble det i to artikler, uavhengig av hverandre, beskrevet to grupper barn med et mønster av multiple medfødte misdannelser som inkluderte koanalatresi og spaltetanning (kolobomer) i øynene (1, 2). To år senere introduserte Pagon og medarbeidere akronymet CHARGE (Coloboma, Heart defect, Atresia choanae, Retarded growth and development, Genital anomalies, Ear anomalies/deafness) som en betegnelse på dette mønsteret av misdannelser (3). De første årene ble tilstanden betegnet som CHARGE-assosiasjon, da sammenstillingen av misdannelsene var uklare og det genetiske grunnlaget for en syndrombetegnelse manglet. Økende kunnskap vedrørende det kliniske symptombildet (4), embryologisk utviklingspatogenese (5) samt nylig påviste mutasjoner i sykdomsgenet (6) har ført til at betegnelsen CHARGE-assosiasjon er endret til CHARGE-syndrom (OMIM 214800).

Misdannelsene ved syndromet er svært alvorlige, og tilstanden har en rapportert dødelighet på over 10% i første leveår (7–9). Syndromet er en av de vanligste medfødte årsakene til nedsatt hørsel og syn (7). Man er blitt mer og mer oppmerksom på at mennesker med CHARGE-syndrom har et spesielt atferdsmønster og spesifikke kognitive vansker (10).

Oss bekjent er det tidligere kun publisert én norsk oversiktsartikkel om tilstanden (11). Målet med denne artikkelen er å gi en oppdatert beskrivelse av CHARGE-syndromet. Med bakgrunn i egne erfaringer og ny kunnskap om syndromet gis det anbefalinger om multidisiplinær medisinsk oppfølging og habilitering.

Materiale og metode

Artikkelen er basert på usystematiske litteratursøk i PubMed ved siden av forfatterens egne erfaringer i diagnostikk og oppfølging av pasienter med CHARGE-syndrom.

Epidemiologi

Fra Nord-Amerika er det rapportert at CHARGE-syndrom har en insidens på rundt

1 : 10 000 levendefødte (7, 12). Imidlertid mangler gode insidenstall fra de fleste land (13). 25 barn med CHARGE-syndrom følges ved de regionale sentrene for døvblindhet i Norge, og de utgjør der den største enkeltstående diagnosegruppen (Skådalen kompetansesenter, personlig meddelelse).

Kliniske manifestasjoner, utvikling og atferd

Barn med CHARGE-syndrom har vanligvis et karakteristisk utseende (fig 1), ofte med ansiktsasymmetri på grunn av facialispårese. Nesten alle har en- eller tosidige dysplastiske, begerformede øremuslinger (fig 2).

Kolobomer kan forekomme både i iris og retina, det siste er vanligst. Opptil 20% av dem med kolobomer i retina har syndromet (13). Manglende lukking av øyeeplet i embryonalutviklingen bidrar til at det blir mindre pga. lavt intraokulært trykk. Synet er affisert i varierende grad, og mange er svaksynte. I tillegg er mange mennesker med CHARGE-syndrom lysømfintlige.

Nyfødte barn er neseputere, og bilateral koanalatresi vil medføre dramatisk respirasjonsbesvær rett etter fødselen. Diagnosen koanalatresi mistenkes hvis man ikke klarer å føre en sonde gjennom nesen og videre til epipharynx. Endelig diagnose stilles med CT-undersøkelse (fig 3). Et barn med bilateral koanalatresi bør opereres raskt (14). Det er imidlertid risiko for restenosing samt endret vekst av ansiktsskjelettet etterpå.

Medfødte, ofte komplekse, hjerte- og kar-anomalier og misdannelser i luftveiene innebærer betydelig sykkelighet og dødelighet,

Hovedbudskap

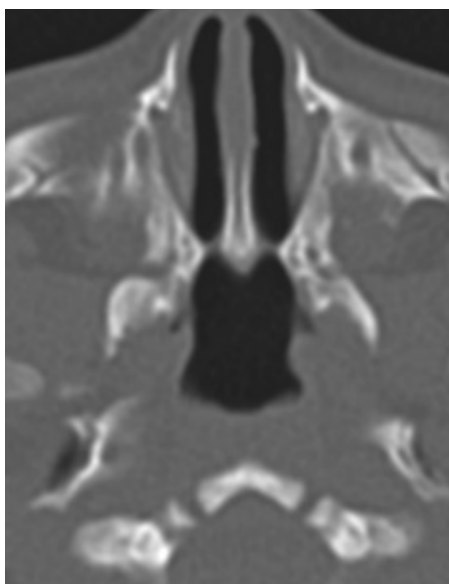
- CHARGE-syndrom er en sjelden tilstand med alvorlige multiple misdannelser inkludert koanalatresi, kolobomer og misdannelser i det indre øret
- Mutasjoner i genet *CHD7* påvises hos rundt 60%, men den kliniske presentasjonen er svært variabel og det er ingen klar genotype-fenotype-sammenheng
- Multisensorisk sansetap (syn, hørsel, lukt og balanse) medfører store konsekvenser for psykomotorisk utvikling og atferd
- Medisinsk oppfølging og habilitering må være koordinert og tverrfaglig



Figur 1 Bildet illustrerer karakteristiske ansiktsstrekk – et bredt, firkantet ansikt, bred nese og liten munn med V-formet overleppe – hos en gutt med CHARGE-syndrom. Foto privat. Gjengitt med tillatelse fra guttens foreldre



Figur 2 Typisk begerformet, dysplastisk øremusling hos et barn med CHARGE-syndrom. Foto privat. Gjengitt med tillatelse fra barnets foreldre



Figur 3 CT-bildet viser en membranøs bilateral koanalatri. Bakre del av vomer er fortykket, og den beinete avstanden i koanalåpningen er smalere enn normalt. Gjengitt med tillatelse fra barnets foreldre og Radiologisk aveling, Universitetssykehuset Nord-Norge

spesielt i første leveår (7). Operativ behandling bør sentraliseres til sykehus med høy kirurgisk og barneanestesiologisk kompetanse. Trakeal intubering er i noen tilfeller svært vanskelig grunnet misdannelser i larynx (15). Alvorlig sykdom i de første leveårene kan også bidra til den forsinkede utvikling man ser hos mange med CHARGE-syndrom (8).

Hjernenervedysfunksjoner forklarer mange av de problemer som barn med syndromet har. Fravær av eller anomalier i luktenerven (hjernenerve 1) medfører nedsatt luktesans og er et spesifikt funn ved CHARGE-syndrom (16). Ensidig facialispause (hjernenerve 7) og affeksjon av svelgefunktjonen (hjernenerve 9 og 10) forekommer også svært hyppig og fører ofte til store spisevansker. Nedsatt luktesans kan bidra til minsket appetitt (16). Mange av barna har i tillegg gastroesofageal refluks. Facialispause er ofte assosiert med sensorinevral hørselstap (hjernenerve 8). Ved CT- eller MR-undersøkelse av tinningbeinet kan det påvises karakteristiske misdannelser i mellomøret og det indre øret (13, 17). Disse kan omfatte en hypoplastisk ambolt, nedsatt antall vindinger i cochlea, endret forløp av facialisnerven og fravær av en eller flere bueganger. Buegangs anomalier regnes som meget spesifikt for CHARGE-syndromet, det forekommer sjelden ved andre syndromer (5). Buegangs anomalier forklarer også at de balanseproblemer man ser hos mennesker med CHARGE-syndrom i stor grad er sekundære til en vestibulær dysfunksjon.

Mennesker med CHARGE-syndrom har vanligvis et kombinert hørselstap. Det konduktive hørselstapet kan både skyldes væske i mellomøret og ossikulære malformasjoner, det sensorinevrale er sekundært til affeksjon av hjernenerve 8 og en cochleadysfunksjon. Det er normal hørsel hos ca. 15%, mildt til moderat hørselstap hos ca. 40% og alvorlig hørselstap/døvhets hos ca. 45% (18). For foreldrene er ofte hørselstapet det som begrenser kommunikasjonen med barnet mest (18).

En hypothalamus-hypofyse-dysfunksjon med hypogonadotrop hypogonadisme er vanlig og sannsynligvis til stede allerede tidlig i fosterlivet. Hos gutter med CHARGE-syndrom og genital hypoplasi er det påvist ekstremt lave testosteronverdier i spedbarnsalderen (19). Manglende utvikling av mannlige kjønnsorgan er vanlig. Forsinket eller manglende pubertetsutvikling ses hos over halvparten av både gutter og jenter (19–21). Hypogonadotrop hypogonadisme bidrar også til den sterkt reduserte fertiliteten hos mennesker med CHARGE-syndrom.

Anomalier i sentralnervesystemet påvises hos minst halvparten (13). Det er beskrevet en lang rekke forskjellige anomalier – ventrikulomegali, midtlinjedefekter og anomalier i cerebellum, corpus callosum og rhinencephalon (hypothalamus, tractus og bulbus olfactorius) (8, 13, 16, 19, 22). I tillegg fant man i én studie høy forekomst av iskemiske cerebrale lesjoner (8).

Globalt forsinket psykomotorisk utvikling er vanlig. Motoriske milepæler er generelt forsinket og barna er ofte hypotone. Gjennomsnittlig alder ved oppnådd selvstendig gangfunksjon er 35–57 måneder (12). Den mentale funksjonen kan variere fra normal til alvorlig retardert. Det angis imidlertid at omtrent halvparten av dem med CHARGE-syndrom fungerer mentalt innenfor normalområdet (> -2 SD) (13, 23, 24). Det er i tillegg stor fare for å undervurdere den kognitive funksjon, da sansetapet kombinert med balanseproblemer ofte kan dominere sykdomsbildet. Tidlig oppnådd selvstendig gangfunksjon og lite medisinske komplikasjoner er assosiert med positiv mental utvikling (18, 23). Cerebrale malformasjoner, mikrokefali og bilaterale, uttalte kolobomer er assosiert med dårlig mental utvikling (24). Tester for å vurdere mentalt funksjonsnivå er ikke utviklet for barn med kombinerte sansetap og bør brukes med forsiktighet.

I flere artikler beskrives spesifikke kognitive vansker, blant annet i form av oppmerksomhetssvikt og problemer med styringsfunksjoner (25, 26). Med styringsfunksjoner menes de evnene som trengs for å kontrollere og regulere organisert atferd, som oppmerksomhet og hukommelse. Mange av de sentrale funksjonene som inngår i kommunikasjonen vil derfor kunne være påvirket.

Det er kjent fra andre syndromer at en biologisk misdannelsesfenotype kan være assosiert med en karakteristisk atferdsprofil. Mennesker med CHARGE-syndrom har stor variasjon i atferdsmønster, men noen studier antyder en sammenheng mellom syndromet og autismlignende atferd (27–29). Å vurdere et barn med kombinerte sansetap for diagnosen autisme er meget komplisert, da de aller fleste diagnostiske tester er dårlig egnet for denne gruppen (28). Sammenliknet med autistiske barn synes sosialt engasjement og kommunikative ferdigheter å være bedre bevart hos dem med CHARGE-syndrom (27, 28). Spesifikke kognitive vansker med atferdsregulering, selvpersepsjon, oppmerksomhet og fleksibilitet (26) vanskeliggjør imidlertid ofte en hensiktsmessig sosial utvikling og etablering av vennskap. Effekten av de kombinerte sansetapene kompliserer bildet ytterligere. Det foreligger ingen entydige konklusjoner om sammenhengen mellom alvorlighetsgrad av medisinske komplikasjoner og atferdsmønster (27–30).

Genetikk

I 2004 rapporterte en gruppe nederlandske forskere at personer med CHARGE-syndrom hadde mutasjoner i et gen på den lange armen på kromosom 8 (8q12.1) (6). Chromodomain helicase DNA-binding protein-7 (CHD7) er et stort gen med 38 eksoner. CHD-proteinkomplekser påvirker kromatinstrukturen og regulerer genekspressjonen. Genet spiller en viktig rolle i regulering av

embryonalutviklingen, spesielt i de anatomiske områder som senere er affisert ved CHARGE-syndrom (13). Forskjellige typer *CHD7*-mutasjoner er påvist på flere lokalisasjoner i hele genet. I flere studier er det påvist *CHD7*-mutasjoner hos rundt 60 % av dem med klinisk CHARGE-syndrom (6, 13, 21, 31, 32). Hos en pasient med koanalatresi, kolobomer og buegangsanomlier er sannsynligheten for å påvise en *CHD7*-mutasjon svært høy.

Det kliniske spektrum hos personer med *CHD7*-mutasjoner er fortsatt ikke tilstrekkelig klarlagt (13). Man finner ingen klar genotype-fenotype-sammenheng (21, 32, 33). I sjeldne familiære tilfeller har man sett stor intrafamiliar variabilitet i det fenotypiske bildet, selv om det dreier seg om samme mutasjon (32, 33). Noen mutasjonspositive har lite kliniske symptomer (33). Mutasjoner i *CHD7* kan også være årsak til Kallmanns syndrom (hypogonadotrop hypogonadisme

og manglende luktesans) (34). Samlet har man ikke funnet noen klar forskjell i forekomst av de forskjellige misdannelser (tab 1) hos mutasjonspositive versus mutasjonsnegative personer med CHARGE-syndrom (13).

Nesten alle CHARGE-tilfeller oppstår sporadisk og skyldes nyoppståtte mutasjoner (6, 21, 32). Dominant arv (32, 33) og gonademosaiikk (21, 32) er beskrevet. En fullstendig sekvensering av *CHD7* er nødvendig for å kunne påvise mutasjoner og er nå tilgjengelig for klinisk diagnostikk. Mutasjoner i andre gener og kromosomavvik er også rapportert hos enkeltpersoner med CHARGE-fenotype (13, 32). Vanlig kromosomundersøkelse bør derfor alltid gjøres. Supplerende genetisk diagnostikk vurderes i samråd med genetiker.

Risikoen for å få et barn med CHARGE-syndrom i neste svangerskap antas å være rundt 1–2 %, men kan være langt høyere

hvis en av foreldrene er bærer av en *CHD7*-mutasjon. Eventuelle barn av en person med CHARGE-syndrom vil ha 50 % risiko for å få syndromet. Gjennomsnittsalderen til fedre til barn med CHARGE-syndrom synes å være litt høyere enn vanlig (7, 8). Alle foreldre til barn med syndromet bør tilbys genetisk veiledning. Prenatal diagnostikk med ultralydundersøkelse er mulig. Ved påviste mutasjoner i en familie kan fosterdiagnostikk med morkakebiopsi utføres (13).

Diagnostikk

Diagnosen CHARGE-syndrom stilles oftest tidlig i første leveår. Hos barn med mindre alvorlige manifestasjoner kan det gå lengre tid før korrekt diagnose blir stilt. De diagnostiske kriteriene har gjennomgått flere revisjoner opp gjennom årene. Tabell 1 viser Blakes kriterier (10, 12). I de senere år er det blitt klart at over 90–95 % av alle med syndromet har buegangsanomalier. Verloes

Tabell 1 Blakes diagnostiske kriterier for CHARGE-syndrom (10, 12). Alle fire hovedkriterier eller tre hoved- og tre bikriterier anses som diagnostisk. Forekomst av misdannelser er basert på flere referanser [7, 8, 12, 13, 16, 21, 32]

Hovedkriterier	Kliniske trekk	Hyppighet (%)
Kolobomer	Kolobomer i iris, retina eller papill. Vanligst i retina og ofte bilateralt (70–80 %)	70–90
	Mikroftalmi	30–40
Koanalatresi/-stenose	Vanligvis bilateral og beinet koanalatresi	35–65
Hjernenerveanomalier	Hjernenerve 1: Nedsatt lukt	90–100
	Hjernenerve 7: Facialisparese, oftest unilateral	30–90
	Hjernenerve 8: Sensorinevral hørseltap	Vanlig
	Hjernenerve 9 og 10: Svelgeproblemer og gastroøsofageal refluks	70–90
Karakteristiske øreanomalier	Ytre øre: Karakteristisk øremusling	95–100
	Mellomøret: Ossikulære malformasjoner, bidrar til konduktivt hørselstap	Vanlig
	Indre øre: Cochlea- og buegangsanomalier gir nedsatt hørsel og balanseproblemer	90–100
<i>Bikriterier</i>		
Hjerte- og karsystemet	Alle typer medfødte hjertefeil, spesielt konotrunkale defekter	52–92
Genital hypoplasi	Gutter: Mikropenis, kryptorkisme	70–80
	Jenter: Hypoplastiske labier	15–25
	Felles: Hypogonadotrop hypogonadisme med forsinket eller manglende start av pubertet	Minst 50
Leppe-gane-spalte ¹	Forskjellige typer	15–35
Trakeoøsofageal fistel	Forskjellige typer	15–20
«CHARGE-ansiktstrekk»		Vanlig
Veksthemning	Kortvokst	50–75
	Grenseverdier ved veksthormonstimulasjonstest, men sjelden ekte veksthormonmangel	15
Forsinket utvikling	Motorisk, språklig og mentalt	Stor variasjon
<i>Annet</i>		
Nyrealanomalier	Dobbelt nyrebekken, vesikoureteral refluks, ensidig nyreagenesi etc.	15–35
Columna	Skoliose	60 (i barnealder)
	Defekter i virvler, kan forverre skoliose	
Hender	Klindaktyli av 5. finger, syndaktyli	
Nakke	Kort nakke med ekstra hud («web»)	35
Skulder	Skrånende («sloping») skuldre	Vanlig
Muskulært	Hypotoni	90
Bukveggsdefekt (omfalocoele)		15
Immundefekt	T-celledefekter	Sjeldent

¹ Ved ganespalte er det nesten aldri koanalatresi. Ganespalte anses av noen å kunne erstatte koanalatresi som hovedkriterium [21]

Ramme 1

Informasjon om CHARGE-syndrom for familie og fagpersoner

- Informasjon om CHARGE syndrom på dansk og svensk (www.rarelink.no/)
- To oversiktsartikler (10, 13) i fulltekst (www.orpha.net/data/patho/GB/CHARGE-interm.htm)
- Nettside til amerikansk pasientforening (www.chargesyndrome.org/)
- Engelsk nettside for familie og fagpersoner (www.chargesyndrome.org.uk/)
- Kanadisk nettside for familie og fagpersoner (www.chargesyndrome.ca/)
- Boken *En sjelden kar – en fars beretning*. Om Torgeir med CHARGE-syndrom og familiens mestring av hverdagen (37)
- *CHARGE – fra association til syndrom*. Familie-/pasientinformasjon på dansk. Kan bestilles på e-post: vcdbf@servicestyrelsen.dk (38)
- *Et hefte om CHARGE syndrom fra Andebu Kompetanse- og Skolesenter (AKS), Statlig spesialpedagogisk støttesystem* (39)

foreslo derfor i 2005 en revisjon med kun tre hovedkriterier: koanalatresi, kolobomer og buegangsanomalier. I tillegg foreslås fem nye bikriterier (5). Fordelen med denne klassifikasjonen er at man inkluderer buegangsanomalier, som har meget høy spesifisitet for CHARGE-syndrom, og at man kan dele syndromet inn i en typisk, en partiell og en atypisk form. Ulempen er at det kreves avansert radiologisk bildetaking av det indre øret samt at flere av bikriteriene først kan vurderes etter observasjon over tid. Selv om den genetiske diagnostikken er etablert, understrekes det at CHARGE-syndrom fortsatt er en klinisk diagnose (13, 21).

Medisinsk oppfølging og habilitering

Den medisinske oppfølgingen må ha en individuelt tilpasset multidisiplinær tilnærming. Ofte er det behov for kirurgiske inngrep i luftveier og/eller hjerte i første leveår. Hjerterfeil kan av og til ikke korrigeres fullstendig og krever oppfølging over lang tid. Alle barn med koanalatresi eller andre CHARGE-suspekterte misdannelser må undersøkes grundig av øyelege. Øyebunnsfunnene er det relativt enkelt for en erfaren øyelege å diagnostisere, men en videre vurdering av synsfunksjonen kan være utfordrende. Spisevansker er ofte svært fremtredende og må følges opp tidlig. Man må ta stilling til varighet av sonderernæring og når det eventuelt bør anlegges gastrostomi. Gastroøsofageal refluks kan bidra til spisevansker, og

dette må diagnostiseres og behandles etter vanlige retningslinjer.

Røntgen av columna er viktig for å utelukke misdannelser, spesielt cervikalt. De som utvikler skoliose, må følges opp av ortoped med kompetanse på området. Det må gjøres ultralydundersøkelse med tanke på nyreanomalier. Ved hyppige urinveisinfeksjoner må man utrede om det kan foreligge en vesikoureteral refluks. Kortvoksthet må utredes. Det er sjelden man påviser ekte veksthormonmangel, og veksthormonbehandling er vanligvis ikke indisert. Når barnet er kommet i skolealder, er vanligvis de fleste rent «somatiske» problemene under kontroll (27). Puberteten må imidlertid ofte induseres medikamentelt, og det er nødvendig med barnendokrinologisk spesialkompetanse (19). Fysioterapi er også viktig for å stimulere den motoriske utviklingen og for tilrettelegging av aktiviteter i hverdagen.

Sanseapparatet er dynamisk, og det er svært viktig med jevnlig syns- og hørselsutredninger i førskolealder. Kombinerte sanse- og hørselsproblemer er vanligvis ikke indisert. Når barnet er kommet i skolealder, er vanligvis de fleste rent «somatiske» problemene under kontroll (27). Puberteten må imidlertid ofte induseres medikamentelt, og det er nødvendig med barnendokrinologisk spesialkompetanse (19). Fysioterapi er også viktig for å stimulere den motoriske utviklingen og for tilrettelegging av aktiviteter i hverdagen.

Kommunikasjon og språk

Erfaringsmessig vil den kombinasjonen av sanse- og hørselsproblemer som finnes hos personer med CHARGE-syndrom, forsterke den negative effekten av det ene eller begge sanse- og hørselsproblemene (18). For barn og unge vil mange sosiale og læringsmessige situasjoner være så fulle av sanseinntrykk og informasjon at de kan bli funksjonelt døvblinde. Kombinasjonen av sanse- og hørselsproblemer og spesifikke kognitive vansker medfører også store utfordringer for impresiv og ekspressiv språkutvikling (25, 26). I tillegg er det muskulære grunnlaget for ekspressive talefunksjoner ofte svekket på grunn av facialispareser samt svelge- og spiseproblemer. Tidlig oral stimulering av munnmotorikken anbefales (Rosenfeld-Johnson S. «As a parent: What can I do to improve my child's feeding and speaking?» 7th International CHARGE Syndrome Conference, 2005).

Generelt må man tidlig kartlegge hvilken kommunikasjonsform som er best for barnet – tale, visuelle tegn, taktile tegn eller en kombinasjon. Ofte startes tilretteleggingen i forhold til kommunikativ og språklig utvikling før man kan være sikker på om det er syn, hørsel eller taktilsans som vil fun-

gere best på sikt. Hovedmålet er alltid at barnet tidlig i utviklingen får en mulighet til å forstå og bli forstått (18). Valg av kommunikasjonskanal må hele tiden tilpasses det barnet mestrer. Felles for mange barn med CHARGE-syndrom er at de har god nytte av å begynne med visuelle eller taktile tegn som det kobles tale til etter hvert som syns- og hørselsans modner funksjonelt.

Sosial utvikling

En mor som spurte sin datter med CHARGE-syndrom hva hun hadde gjort i barnehagen, fikk følgende svar: «Barna lekte. Jeg så på.» Følelsen av å være innenfor eller utenfor et sosialt fellesskap inntreffer tidlig. Det er flere aspekter ved CHARGE-syndrom som gjør den sosiale utviklingen sårbar. Livstruende medisinske forhold det første leveåret skaper mye angst knyttet til om barnet vil overleve. Dette kan forstyrre det tidlige samspillet og tilknytningsprosessene mellom barn og foreldre.

Fra tre års alder regulerer barn normalt store deler av leken gjennom bruk av tale- og språk. Det kombinerte sanse- og hørselsproblemet ved CHARGE-syndrom gjør det vanskelig å få med seg denne typen informasjon. Det kan fort bli slik at de voksne blir en trygg havn for barnet i den uforutsigbare aktiviteten i barnehagen. Når det gjelder sosial utvikling, kan imidlertid ikke voksne være «den viktige andre» (35) for et barn på samme måte som et annet barn er det. Derfor må det legges til rette for sosial utvikling så tidlig som mulig i førskolealder. Et eksempel kan være å danne små lekegrupper hvor det er lett å få oversikt. Å være sammen med andre barn som er avhengige av visuell kommunikasjon i en lekegruppe er gunstig fordi tegnspråklige barn avtaler («snakker») først og leker etterpå.

Emosjonell utvikling

I likhet med den sosiale utviklingen får den emosjonelle utviklingen til barn med CHARGE-syndrom ofte lite oppmerksomhet inntil miljøet plutselig opplever barnets atferd som problematisk. Da blir det tydelig at verken barnet selv eller miljøet har beredskap for å forstå bakgrunnen for de emosjonelle reaksjonene og hvordan disse kan håndteres. Stimulering av språkutviklingen har, for mange, vært dominert av å lære å benevne den fysiske verden som omgir barnet. Ord og uttrykk for følelser er ofte kommet i bakgrunnen. Barn uten sanse- og hørselsproblemer former tidlig sine følelsesmessige uttrykk ut fra hvordan de ser andre reagere (36). Denne læringsinformasjonen er det lett å gå glipp av ved sanse- og hørselsproblemer. Hartshorne & Cypher har poengtert viktigheten av å forstå atferd som kommunikasjon. Følelsesmessige uttrykk må forstås ut fra den konteksten de oppstår i (30). Det blir derfor viktig å ta seg tid til å forstå situasjonen ut fra barnets perspektiv. Hvordan de forskjellige følelsene som tristhet, glede og sinne kjennes, og hvordan de

kan uttrykkes, må tidlig gjøres til et eksplisitt tema.

Konklusjon

Målet med denne artikkelen har vært å gi en oppdatering om medisinske forhold og aspekter rundt oppfølging og habilitering av barn med CHARGE-syndrom. Ytterligere opplysninger om tilstanden, beregnet på familie og fagpersoner, finnes i ramme 1 (10, 13, 37–39). Habiliteringen må baseres på en bred tverrfaglig medisinsk kartlegging, som jevnlig følges opp etter hvert som barnet utvikler seg. Medisinske lidelser ved syndromet kan kamuflere og unødig forsinke viktige psykososiale utviklingsprosesser. Kommunikasjon, språk og sosial og emosjonell utvikling er sårbare utviklingsområder som krever grundig kartlegging og nyansert individuell tilrettelagt habilitering.

Vi takker foreldrene til barna med CHARGE-syndrom for tillatelse til bruk av fotografier og røntgenbilder. Takk til Lasse Dahl for kritisk gjennomlesing av manuskriptet og til Radiologisk avdeling, Universitetssykehuset Nord-Norge, for velvillig gjengivelse av CT-bildet som illustrerer koanalatresi.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- Hall BD. Choanal atresia and associated multiple anomalies. *J Pediatr* 1979; 95: 395–8.
- Hittner HM, Hirsch NJ, Kreh GM et al. Colobomatous microphthalmia, heart disease, hearing loss, and mental retardation – a syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1979; 16: 122–8.
- Pagon RA, Graham JM jr., Zonana J et al. Coloboma, congenital heart disease, and choanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. *J Pediatr* 1981; 99: 223–7.
- Lubinsky MS. Properties of associations: identity, nature, and clinical criteria, with a commentary on why CHARGE and Goldenhar are not associations. *Am J Med Genet* 1994; 49: 21–5.
- Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. *Am J Med Genet A* 2005; 133: 306–8.
- Vissers LE, van Ravenswaaij CM, Admiraal R et al. Mutations in a new member of the chromodomain gene family cause CHARGE syndrome. *Nat Genet* 2004; 36: 955–7.
- Issekutz KA, Graham JM jr., Prasad C et al. An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study. *Am J Med Genet A* 2005; 133: 309–17.
- Tellier AL, Cormier-Daire V, Abadie V et al. CHARGE syndrome: report of 47 cases and review. *Am J Med Genet* 1998; 76: 402–9.
- Blake KD, Russell-Eggitt IM, Morgan DW et al. Who's in CHARGE? Multidisciplinary management of patients with CHARGE association. *Arch Dis Child* 1990; 65: 217–23.
- Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 34.
- Knudtson J, Tranebjærg L, Aarskog D. CHARGE assosiasjon. *Pediatrik endokrinologi* 1994; 19–23.
- Blake KD, Davenport SL, Hall BD et al. CHARGE association: an update and review for the primary pediatrician. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37: 159–73.
- Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. *Eur J Hum Genet* 2007; 15: 389–99.
- Haye R, Aanesen JP. Koanalatresi – erfaringer med tidlig kirurgi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 666–7.
- Naito Y, Higuchi M, Koinuma G et al. Upper airway obstruction in neonates and infants with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A* 2007; 143: 1815–20.
- Chalouhi C, Faulcon P, Le Bihan C et al. Olfactory evaluation in children: application to the CHARGE syndrome. *Pediatrics* 2005; 116: e81–e88.
- Morimoto AK, Wiggins RH, Hudgins PA et al. Absent semicircular canals in CHARGE syndrome: radiologic spectrum of findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1663–71.
- Thelin JW, Fussner JC. Factors related to the development of communication in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 133: 282–90.
- Pinto G, Abadie V, Mesnage R et al. CHARGE syndrome includes hypogonadotropic hypogonadism and abnormal olfactory bulb development. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5621–6.
- Wheeler PG, Quigley CA, Sadeghi-Nejad A et al. Hypogonadism and CHARGE association. *Am J Med Genet* 2000; 94: 228–31.
- Jongmans MC, Admiraal RJ, van der Donk KP et al. CHARGE syndrome: the phenotypic spectrum of mutations in the CHD7 gene. *J Med Genet* 2006; 43: 306–14.
- Johansson M, Rastam M, Billstedt E et al. Autism spectrum disorders and underlying brain pathology in CHARGE association. *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 40–50.
- Salem-Hartshorne N, Jacob S. Adaptive behavior in children with CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 133: 262–7.
- Raqbi F, Le Bihan C, Morisseau-Durand MP et al. Early prognostic factors for intellectual outcome in CHARGE syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 483–8.
- Nicholas J. Can specific deficits in executive functioning explain the behavioral characteristics of CHARGE syndrome: a case study. *Am J Med Genet A* 2005; 133: 300–5.
- Hartshorne TS, Nicholas J, Grialou TL et al. Executive function in charge syndrome. *Child Neuropsychol* 2007; 13: 333–44.
- Hartshorne TS, Grialou TL, Parker KR. Autistic-like behavior in CHARGE syndrome. *Am J Med Genet A* 2005; 133: 257–61.
- Smith IM, Nichols SL, Issekutz K et al. Behavioral profiles and symptoms of autism in CHARGE syndrome: preliminary Canadian epidemiological data. *Am J Med Genet A* 2005; 133: 248–56.
- Vervloed MP, Hoevenaars-van den Boom MA, Knoors H et al. CHARGE syndrome: relations between behavioral characteristics and medical conditions. *Am J Med Genet A* 2006; 140: 851–62.
- Hartshorne TS, Cypher AD. Challenging behavior in CHARGE syndrome. *Mental Health Aspects of Developmental Disabilities* 2004; 7: 41–52.
- Aramaki M, Udaka T, Kosaki R et al. Phenotypic spectrum of CHARGE syndrome with CHD7 mutations. *J Pediatr* 2006; 148: 410–4.
- Lalani SR, Safiullah AM, Fernbach SD et al. Spectrum of CHD7 mutations in 110 individuals with CHARGE syndrome and genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 303–14.
- Delahaye A, Sznajder Y, Lyonnet S et al. Familial CHARGE syndrome because of CHD7 mutation: clinical intra- and interfamilial variability. *Clin Genet* 2007; 72: 112–21.
- Cadman SM, Kim SH, Hu Y et al. Molecular pathogenesis of Kallmann's syndrome. *Horm Res* 2007; 67: 231–42.
- Bråten S. Kommunikasjon og samspill – fra fødsel til alderdom. Oslo: Universitetsforlaget, 2004.
- Smith L, Ulvund SE. *Spedbarnsalderen*. Oslo: Universitetsforlaget, 1999.
- Kolset SO. *En sjelden kar – en fars beretning*. Oslo: Grieg Bok, 2007.
- Tranebjærg L. CHARGE – fra association til syndrom. *Døvblindnyt* 2005; nr. 2: 16–9.
- Et hefte om CHARGE syndrom. *Andebu: Andebu Kompetanse- og skolesenter (AKS)*, 2007.

Manuskriptet ble mottatt 20.7. 2007 og godkjent 11.1. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.